

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 7 月 1 日 (01.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/054979 A1

(51) 国際特許分類: C07D 217/24, A61K
31/472, 31/4725, 31/5377, A61P 9/00, 9/04, 9/10, 9/12,
13/12, 25/00, 29/00, 43/00, C07D 217/26, 401/04, 401/12,
405/04, 405/06, 405/14, 409/04, 409/14

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016159

(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 17 日 (17.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-366257
2002 年 12 月 18 日 (18.12.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊藤 文雄
(ITOH, Fumio) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県 つくば
市 春日 1 丁目 7-9-6 0 4 Ibaraki (JP). 北村 周治
(KITAMURA, Shuji) [JP/JP]; 〒543-0036 大阪府 大阪
市 天王寺区小宮町 3-8-1 5 0 1 Osaka (JP). 木村
宏之 (KIMURA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒590-0975 大阪府
堺市 大浜中町 1 丁 2-2 0-8 0 8 Osaka (JP). 井形

英樹 (IGATA, Hideki) [JP/JP]; 〒531-0063 大阪府 大阪
市 北区長柄東 1 丁目 2-1 2-5 0 4 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町 2 丁目
1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-
aka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特
許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッ
パ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

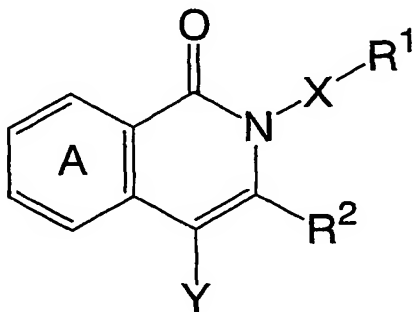
添付公開書類:

一 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: JNK INHIBITORS

(54) 発明の名称: JNK 阻害剤



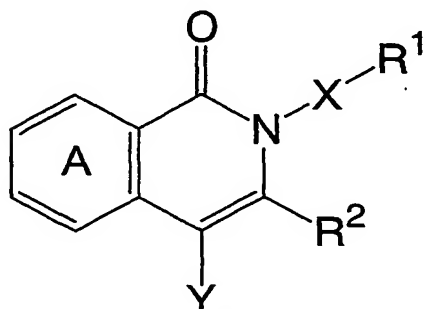
(57) Abstract: JNK inhibitors characterized by containing compounds represented by the following general formula, or salts or prodrugs thereof: wherein A is an optionally substituted benzene ring; R¹ is an optionally substituted cyclic hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; R² is hydrogen, a hydrocarbon group which may be substituted with optionally substituted hydroxyl, cyano, acyl, optionally esterified carboxyl, optionally substituted carbamoyl, or optionally substituted amino; X is an optionally substituted divalent linear hydrocarbon group; and Y is an optionally substituted nonaromatic hydrocarbon group, an optionally substituted heterocyclic group, optionally substituted hydroxyl, or optionally substituted amino.

/続葉有/

WO 2004/054979 A1

(57) 要約:

式



〔式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とするJNK阻害剤に関する。

明細書

JNK阻害剤

5 技術分野

本発明は医薬として有用なイソキノリノン骨格を有するc-Jun N-末端キナーゼ〔c-Jun N-terminal kinase (JNK)〕阻害剤、ならびにJNK阻害作用を有する新規イソキノリノン誘導体及びその用途に関する。

10 背景技術

哺乳類の細胞は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)・ファミリーメンバーを介するシグナルカスケードの活性化により、細胞外の刺激に
15 答する。MAPKには、c-Jun N-terminal kinase (JNK) (別名：ストレス活性化プロテインキナーゼ(SAPK))、p38MAPキナーゼ、extracellular
signal regulated kinase (ERK)の3種があり、成長因子、サイトカイン、紫
外線照射、ストレス誘導剤など様々なシグナルにより活性化される。MAPKは、
セリン・スレオニンキナーゼであることから、活性化ループにあるThr-X-
Tyr配列のスレオニンとチロシンの両方がリン酸化されることによって活性化
20 される。MAPKは、様々な転写因子をリン酸化・活性化することで、特定の遺
伝子の発現を調節し、細胞外の刺激に対して特異的な応答を仲介している。

JNKにはjnk1、jnk2およびjnk3の3つの遺伝子が同定されており、哺乳類では少なくとも10種のアイソフォームが存在している(EMBO Journal, 1996年、
第15巻, p. 2760-2770)。Jnk1およびjnk2は多くの組織で発現しているが、jnk3
は脳で特異的に発現していることから、JNK3は特に神経機能に関与する可能
25 性がある。ストレス応答性MAPキナーゼファミリーのJNKシグナル伝達系は、
浸透圧変化、DNA損傷、アニソマイシン、熱ショック、紫外線照射、虚血、炎症性サイトカインなどや、アポトーシス誘導に関わる様々なストレス刺激によつて活性化されることから、ストレス応答を担う主要な細胞内情報伝達経路を構成すると考えられている(Biochemica et Biophysica Acta, 1997年、第1333巻、

p.F85-F104)。活性化されたJNKは、c-Jun, ATF-2, Elk1, p53やcell death domain protein (DENN)など各種転写因子や細胞死(アポトーシス)シグナルを活性化することで、特定遺伝子の転写活性を規制し、あるいはアポトーシスを誘導して、各種ストレスなどの環境変化に応答している(

5 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998年, 第95巻, p.2586-2591)。癌、細胞死、アレルギー、喘息、心疾患、自己免疫性疾患、虚血性疾患、炎症、神経変性疾患など様々な病態や疾患においてJNKの慢性的な活性化が見られることから、JNKの活性化がこれら疾患の発病や増悪に密接に関与していることが示唆されている。〔本明細書中では、このようなJNKの活性化が関与する病態または疾患を「JNK関連病態または疾患」と表す。〕

JNKと各種JNK関連病態または疾患の関係としては、例えば、心筋細胞においては、伸展刺激や虚血によりJNKが活性化し、ストレスシグナルを伝達している事が知られている。JNKは、カテコラミン、アンジオテンシンIIやエンドセリンによっても活性化され、心肥大や線維化に関与する因子(BNP/ANP、TNF- α 、TGF- β 、MMPsなど)の発現を調節している(Journal of Biological Chemistry, 第270巻, p.29710-29717、FASEB Journal, 1996年, 第10巻, p.631-636、Circulation Research, 1997年, 第80巻, p.139-146)。最近になって、心筋梗塞発症後、心不全患者の心臓JNK活性が上昇している事や、MKK7(JNK選択的キナーゼ

15)心臓過剰発現マウスが心不全を呈する事が報告され、心不全進行過程でのJNKの関与が示唆されている(Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 1999年, 第31巻, p.1429-1434)。また、圧負荷心肥大モデルにおいてドミナントネガティブによるJNK阻害は、血圧に影響することなく心肥大を抑制する事が報告されている(Journal of Clinical Investigation, 1999年, 第104巻,

20 p.391-398)。さらに、虚血・再灌流モデルにおいて、ドミナントネガティブMKK7はJNK活性を低下させ、心筋細胞死を抑制する事が報告されている。このことから、JNKの阻害薬は虚血性心疾患、心不全、心筋梗塞予後ならびに心肥大の治療に有効である可能性がある。

JNKはIL-2のプロモーターを活性化することで、T細胞活性化に重要

な役割を果たしている。また最近のノックアウトマウスを用いた実験から、JNKはTh1とTh2細胞の分化にも重要な役割を果たしていることが報告されている。したがって、JNKの阻害薬は病的免疫疾患の治療に有効である可能性がある (Journal of Immunology, 1999年, 第162巻, p.3176-3187、European Journal of Immunology, 1998年, 第28巻, p.3867-3877、Journal of Experimental Medicine, 1997年, 第186巻, p.941-953、European Journal of Immunology, 1996年, 第26巻, p.989-994、Current Biology, 1999年, 第9巻, p.116-125)。

リュウマチ患者の滑膜細胞ではJNKが活性化されており、JNKがIL-1刺激滑膜細胞におけるMMP遺伝子の発現を調節していることから、リュウマチ患者の関節破壊にJNKが大きく関与していることが報告されている (Journal of Clinical Investigation, 2001年, 第108巻, p.73-81)。このことから、JNKの阻害薬はリュウマチの治療に有効である可能性がある。

JNK3ノックアウトマウスでは、カイニン酸の多量投与による神経細胞のアポトーシスに抵抗することから、JNK3はグルタメート型の神経毒性発現において重要な役割を果たしている (Nature, 1997年, 第389巻, p.865-870)。また、JNK3は低酸素または虚血状態の神経細胞において活性化されてアポトーシスを引き起こす。これらのことからJNKの阻害薬はアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病のような神経変性疾患または虚血、出血性の脳卒中の治療に有効である可能性がある。

また、JNK1欠損マウスを使った実験から、JNKが肥満とインスリン抵抗性に関わる重要なメディエータであることが報告されている (Nature, 2002年, 第420巻, p.333-336)。

これまで、JNK阻害作用を有する化合物は、例えばインドリノン誘導体が国際公開第99/35906号パンフレット、国際公開第99/35909号パンフレット及び国際公開第99/35921号パンフレットに、ウラシル誘導体が国際公開第00/75118号パンフレットに、イソキサゾール誘導体が国際公開第01/12621号パンフレットに、チオフェンスルホンアミド誘導体が国際公開第01/23378号パンフレット、国際公開第01/23379号パンフレットおよび国際公開第01/23382号パンフレットに、ピラゾロアント

ロン誘導体が国際公開第01/12609号パンフレットに、ピリミジルイミダゾール誘導体が国際公開第01/91749号パンフレットにそれぞれ開示されている。しかし、これまでJNK阻害作用を有するイソキノリノン誘導体は国際公開第03/068750号パンフレットにしか報告されていない。

5 一方、イソキノリノン誘導体は、特開平10-298164号公報、特開2000-72675号公報、特開2000-72751号公報、特開平5-132463号公報、特開平6-321906号公報、特開平7-010844号公報、特開平7-076573号公報および国際公開第02/062764号パンフレットなどに開示されている。

10

発明の目的

上記JNK阻害作用を有する化合物は、JNK阻害作用が必ずしも十分ではなく、また他のキナーゼ阻害作用との選択性が不十分であるなど、有効性や副作用の危険性などの安全面で問題が残っている。また、物性（安定性、溶解性など）、
15 経口吸収性やターゲット臓器への移行性などが十分ではないため、医薬として実用上満足な結果が得られているとは言えず、JNK関連病態または疾患に有効な医薬として優れたJNK阻害剤の開発が切望されている。

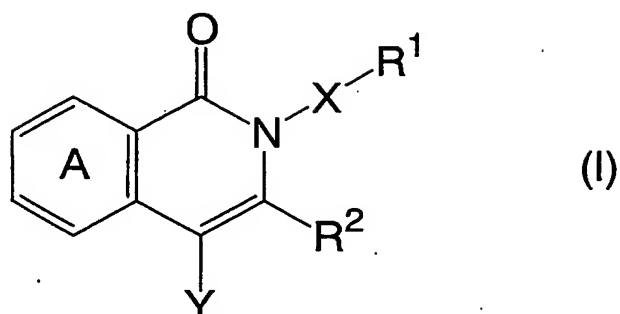
発明の概要

20 本発明は、JNK関連病態または疾患の予防又は治療薬として有用かつ安全なJNK阻害剤を提供するものである。

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、イソキノリノン骨格を有する化合物またはその塩がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたJNK特異的阻害活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質
25 を有しており、哺乳動物のJNK関連病態または疾患の予防ならびに治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

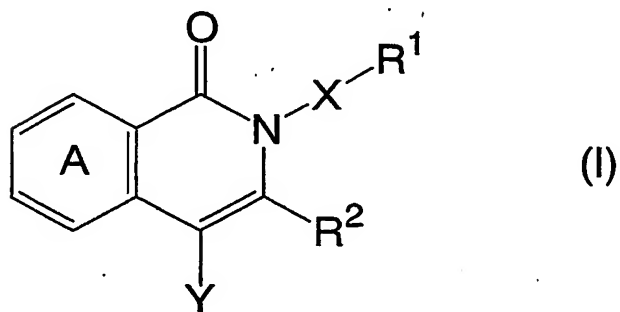
すなわち、本発明は、

(1) 式 (I)



〔式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とするJNK阻害剤；

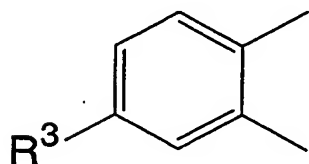
(2) 式 (I)



〔式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とするJNK阻害剤；

換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。)で表される化合物(但し、2-ベンジル-6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 エチルエステル、2-ベンジル-4-ブトキシ-6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 エチルエステル、2-ベンジル-4-ブトキシ-6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸および2-ベンジル-4-ブトキシ-6,7-ジクロロ-3-ヒドロキシメチル-1(2H)-イソキノリンを除く)又はその塩;

(3) 環Aが式



[式中、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。]で表されるベンゼン環である前記(2)記載の化合物;

(4) R^3 が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアミノ基である前記(3)記載の化合物;

(5) R^3 が水素原子、ハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基である前記(3)記載の化合物;

(6) R^1 が置換されていてもよいフェニルである前記(2)記載の化合物;

(7) Xがメチレンである前記(2)記載の化合物;

(8) Yが置換されていてもよい非芳香族炭化水素基である前記(2)記載の化合物;

(9) Yが置換されていてもよい鎖状の炭化水素基である前記(2)記載の化合物；

(10) Yが置換されていてもよいC₂₋₆アルケニルである前記(2)記載の化合物；

(11) Yが置換されていてもよい複素環基である前記(2)記載の化合物；

(12) Yが置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基である前記(2)記載の化合物；

(13) Yが置換されていてもよいヒドロキシ基である前記(2)記載の化合物；

(14) Yが置換されていてもよい炭化水素基で置換されたヒドロキシ基である前記(2)記載の化合物；

(15) Yが置換されていてもよいアミノ基である前記(2)記載の化合物；

(16) Yが環状アミノ基である前記(2)記載の化合物；

(17) R²がエステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基である前記(2)記載の化合物；

(18) R²が低級アルコキシカルボニルである前記(2)記載の化合物；

(19) R²がアシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基である前記(2)記載の化合物；

(20) 6-クロロ-4-(2-ヒドロキシメチルチオフエン-3-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル、2-(4-カルボキシベンジル)-6-クロロ-4-(3-ヒドロキシメチルチオフエン-2-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルもしくは2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルまたはそれらの塩；

(21) 前記(2)記載の化合物のプロドラッグ；

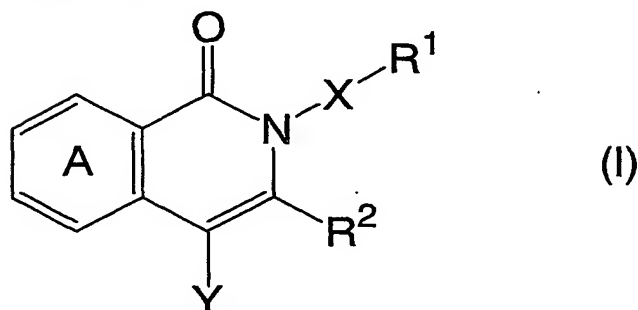
(22) 前記(2)または(21)記載の化合物を含有することを特徴とする医薬；

(23) JNK関連病態または疾患の予防・治療剤である前記(1)記載の剤；

(24) JNK関連病態または疾患が、循環器系疾患、炎症性疾患、神経変性疾患または糖尿病である前記(23)記載の剤；

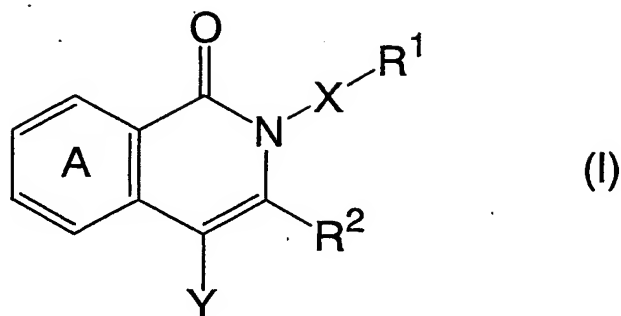
(25) 慢性もしくは急性心不全、心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性冠症候群、慢性虚血性心疾患、急性もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮不全、高血圧症とそれに合併した腎症・腎炎、血管内皮機能低下、動脈硬化症、血管形成術後再狭窄の予防・治療剤または心筋梗塞予後の改善剤である前記(1)記載の剤；

(26) 式(I)



〔式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるJNKの阻害方法；

(27) JNK阻害剤の製造のための式(I)



〔式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグの使用；などに関するものである。

前記式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示す。

環Aが有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられる。

環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基などが挙げられる。

該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの「直鎖状または分枝状の C_{1-15} アルキル基」など、好ましくは C_{1-8} アルキル基が用いられ、より好ましくは C_{1-6} アルキル基が用いられ、さらに好ましくは C_{1-4} アルキル基が用いられる。

該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの「 C_{3-10} シクロアルキル基」などが用いられ、より好ましくは C_{3-8} シクロアルキル基が用いられ、さらに好ましくは C_{5-7} シクロアルキル基が用いられる。

該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニルなどの「 C_{2-18} アルケニル基」などが用いられ、より好ましくは C_{2-6} アルケニル基が用いられ、さらに好ましくは C_{2-4} アルケニル基が用いられる。

該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどの「 C_{3-10} シクロアルケニル基」などが用いられ、より好ましくは C_{3-8} シクロアルケニル基が用いられ、さらに好ましくは C_{5-7} シクロアルケニル基が用いられる。

該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニルなどの「 C_{2-8} アルキニル基」などが用いられ、より好ましくは C_{2-6} アルキニル基が用いられ、さらに好ましくは C_{2-4} アルキニル基が用いられる。

該「アラルキル基」としては、 C_{7-16} アラルキル基などが用いられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル

などのフェニル-C₁₋₆アルキル基および、例えば(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなどのナフチル-C₁₋₆アルキル基などが用いられる。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、
5 フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式
のC₆₋₁₄アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられ、好ましくは、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基、より好ましくはフェニルが用いられる。

10 環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」
における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、

(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキソ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモイル
基、(v)モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチル
カルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,
15 N-ジエチルカルバモイルなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C₁₋₄アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノーまたはジ-C₂₋₄アル
ケニルカルバモイル基(例えば、N-アリルカルバモイルなど；該アルケニル
基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基などで置換されていても
よい)、モノーまたはジ-フェニルカルバモイル基、モノーまたはジ-ベンジ
20 ルカルバモイル基、C₁₋₄アルコキシカルボニルカルバモイル基、C₁₋₄
アルキルスルホニルカルバモイル基、C₁₋₄アルコキシカルバモイル基、ア
ミノカルバモイル基、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノカルバモイル
基、モノーまたはジ-フェニルアミノカルバモイル基、(vi)カルボキシル基、
(vii)C₁₋₄アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシ
25 カルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど)、(viii)
スルホ基、(ix)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(x)
ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、
プロポキシ、イソプロポキシなど)、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋

4アルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルコキシ基、(xi)フェノキシ基、フェノキシ-C₁₋₄アルキル基、フェノキシ-C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルカルボニル-オキシ基、カルバモイルオキシ基、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキル-カルバモイルオキシ基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル-C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル-C₂₋₄アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基（例えば、o-, m-またはp-クロロフェノキシ、o-, m-またはp-プロモフェノキシなど）、ピリジルオキシ基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルコキシ基、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキルチオ基、(xiv)メルカプト基、チオキソ基、(xv)ハロゲン原子、カルボキシル基およびC₁₋₄アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベンジルチオ基、(xvi)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルチオ-C₁₋₄アルキル基、ピリジルチオ-C₁₋₄アルキル基、(xvii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル-C₁₋₄アルキル基、(xviii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル-C₁₋₄アルキル基、(xix)アミノ基、アミノスルホニル基、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミ

ノスルホニル基（例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、
N, N-ジメチルアミノスルホニル、N, N-ジエチルアミノスルホニルなど；
該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換さ
れていてもよい）、(xx) C_{1-10} アシルアミノ基（例えば、 C_{1-6} アルカノイル
5 アミノ（例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、
プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等）、ベンゾイルアミノ、 C_{1-6} アルキ
ルスルホニルアミノ（例、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホ
ニルアミノ等）、 C_{6-10} アリールスルホニルアミノ（例、ベンゼンスルホニルア
ミノ、トルエンスルホニルアミノ等）； C_{1-10} アシルはハロゲン原子、ヒドロキ
10 シ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい）、ベンジルオキシカルボ
ニルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、カ
ルバモイルアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイルアミノ基、
(xxi) モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチル
アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど；該アルキル基はハロゲン原子、
15 ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換されていてもよい）、フェニルア
ミノ、ベンジルアミノ、(xxii) 4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチ
ジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピ
ペラジニルなど）、4ないし6員環状アミノ-カルボニル基（例えば、1-アゼ
チジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モ
20 ルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル
など）、4ないし6員環状アミノ-カルボニル-オキシ基（例えば、1-ピロリ
ジニルカルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、モルホリノカルボニル
オキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ、1-ピペラジニルカルボニルオキシ
など）、4ないし6員環状アミノ-カルボニル-アミノ基（例えば、1-ピロリ
25 ジニルカルボニルアミノ、ピペリジノカルボニルアミノ、モルホリノカルボニル
アミノ、チオモルホリノカルボニルアミノ、1-ピペラジニルカルボニルアミノ
など）、4ないし6員環状アミノ-スルホニル基（例えば、1-ピロリジニルス
ルホニル、ピペリジノスルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスル

ホニル、1-ピペラジニルスルホニルなど)、4ないし6員環状アミノ-C₁₋₄アルキル基、(xxiii)ハロゲン原子、カルボキシル基およびC₁₋₄アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アシル基(例えば、ホルミル、アセチルなどのハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルカノイルなど)またはベンゾイル基、(xxiv)ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、(xxv)5ないし10員複素環基(例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど; 該複素環基はC₁₋₄アルキル基などで置換されていてもよい)、(xxvi)5ないし10員複素環-カルボニル基(例えば、2-または3-チエニルカルボニル、2-または3-フリルカルボニル、3-, 4-または5-ピラゾリルカルボニル、2-, 4-または5-チアゾリルカルボニル、3-, 4-または5-イソチアゾリルカルボニル、2-, 4-または5-オキサゾリルカルボニル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、1H-または2H-テトラゾリルカルボニル、2-, 3-または4-ピリジルカルボニル、2-, 4-または5-ピリミジルカルボニル、3-または4-ピリダジニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、インドリルカルボニルなど; 該複素環基はC₁₋₄アルキル基などで置換されていてもよい)、(xxvii)ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アリール基(例えば、1-または2-ナフチルなど)および(xxviii)ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状のC₁₋₄アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど)などが用いられる。該「炭化水素基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個有していてもよく、2以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5または6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル、ベンゾ〔1,2,5〕チアジアゾリル、ベンゾ〔1,2,5〕オキサジアゾリル等の8~16員（好ましくは、8~12員）の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5または6員の芳香族単環式複素環基1~2個（好

ましくは、1個)がベンゼン環1~2個(好ましくは、1個)と縮合した複素環
または前記した5または6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素
環2~3個(好ましくは、2個)が縮合した複素環、より好ましくは前記した5
または6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げら
れる。

該「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキ
セタニル、チエタニル、ピロリジニル(好ましくは、1-ピロリジニル)、テトラ
ヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル(好ましくは、1-ピペリジニルまた
は4-ピペリジニル)、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニ
ル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好
ましくは飽和)の非芳香族単環式複素環基(脂肪族単環式複素環基)、2,3-ジ
ヒドロインドリル、1,3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香
族単環式複素環基1~2個(好ましくは1個)がベンゼン環1~2個(好ましく
は1個)と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基1~2個(好ま
しくは1個)が前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の複素環1~2個
(好ましくは1個)と縮合した複素環基、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキ
ノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単
環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳
香族複素環基等が挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、5また
は6員の芳香族単環式複素環基などが好ましく、該「複素環基」が有していても
よい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されてい
てもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の
数の同様な基などが用いられる。

25

環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、
「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいチオール
基」としては、それぞれ、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、エステ

ル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、
または置換されていてもよい複素環基などの置換基を有していてもよいアミノ基、
ヒドロキシ基およびチオール基などが挙げられる。該置換基としての「置換され
ていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」、および該「置換されてい
てもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有して
いてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水
素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基
などが用いられる。また、該置換基としての「アシル基」および「エステル化さ
れていてもよいカルボキシル基」としては、それぞれ、後述の環Aが有して
いてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」および「ア
シル基」と同様の基などが用いられる。該「置換されていてもよいカルバモイル
基」としては、後述の環Aが有していてもよい置換基としての「置換されてい
てもよいカルバモイル基」と同様の基などが用いられる。また、該「置換されて
いてもよい炭化水素基」および該「置換されていてもよい複素環基」における置換
基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されて
いてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基
と同様の数の同様な基などが用いられる。

なかでも、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン
化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオ
ロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2,
2-トリクロロエトキシ等）、置換されていてもよいフェニル（好ましくは、ハ
ロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-}
 $_4$ アルコキシ基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換
されていてもよいフェニルなど）および5ないし10員複素環基（例、2-また
は3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-,
4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-,
4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、
1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-

または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど；該複素環基は C_{1-4} アルキル基などで置換されていてもよい）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等）、アシル（ C_{1-6} アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の低級（ C_{1-6} ）アルキル基、フェニル基などの置換基1~2個で置換されていてもよいカルバモイル基など）、複素環基（環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など）等の置換基を有していてもよい「アミノ基」、「ヒドロキシ基」および「チオール基」などが好ましい例として挙げられる。また、N, N-ジ置換アミノにおける2個の置換基が窒素原子と一緒になって「環状アミノ基」を形成してもよく、該「環状アミノ基」としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノ基などが用いられる。

環Aが有していてもよい置換基としての「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」は、それぞれ「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい炭化水素基」または「置換されていてもよい複素環基」などの置換基で置換されたスルフィニル基またはスルホニル基を表す。該「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様な基などが用いられる。該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基などが用いられる。また「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」の置換基であるヒドロキシ基およびアミノ基に置換していてもよい置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」における「ヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有していてもよい置換基と同様な基などが用いられ、好ましくは、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{6-10} アリール基、アシル基、アミノ基、複素環基（環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基など）などが挙げられる。また「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」または「複素環基」が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」または「複素環基」が有していてもよい置換基と同様な基などが同様の数用いられる。

環Aが有していてもよい置換基としての「アシル基」としては、例えば $R^A C O O H$ などのカルボン酸、例えば $R^A S O_3 H$ などのスルホン酸、例えば $R^A S O_2 H$ などのスルフィン酸、または、例えば $R^A O P O (O R^B) O H$ などのリン酸（ R

^Aは水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、^Bは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には^ACO、^ASO₂、^ASO、^AOPO(OR^B)・(式中の記号は前記と同意義を示す) などが用いられる。

^A(および^B)で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」ならびに「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが同様の数用いられる。

^ACOとしては、例えばホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトンニル、トリフルオロアセチルなどのハロゲン化されていてもよい鎖状もしくは環状のC₂₋₈アルカノイル；ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどが挙げられ、なかでも、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルなどの^Aが低級(C₁₋₄)アルキル基である^ACO(C₂₋₅アルカノイル)などが好ましい。

^ASO₂としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、シクロプロパンスルホニル、シクロペンタンスルホニル、シクロヘキサンスルホニル等の鎖状もしくは環状のC₁₋₆アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルなどが挙げられる。

^ASOとしては、例えば、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル、プロパンスルフィニル、シクロプロパンスルフィニル、シクロペンタンスルフィニル、

シクロヘキサンスルフィニル等の鎖状もしくは環状の C_{1-6} アルキルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル、トルエンスルフィニルなどが挙げられる。

$R^A O P O (OR^B)$ としては、例えば、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ、2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イルなどの、環を形成していてもよい（モノ-もしくはジ- C_{1-4} アルキル）ホスホノなどが挙げられる。

環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

該「置換されていてもよいカルバモイル基」における「カルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」が有していてもよい置換基と同様の基（「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「置換されていてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」（好ましくは、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の低級（ C_{1-6} ）アルキル基、フェニル基などの置換基1~2個で置換されていてもよいカルバモイル基など）、「置換されていてもよい複素環基」など）などが挙げられるが、前記「置換されていてもよいアミノ基」を有する「カルバモイル基」（すなわち、「置換されていてもよいカルバゾイル基」）、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」を有する「カルバモイル基」（すなわち、「置換されていてもよいN-ヒドロキシカルバモイル基」）などであってもよい。また、N,N-ジ置換カルバモイルにおける2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成してもよく、この様な場合の環状アミノカルボニルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ

ル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール等)、アシル基(例、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、メチルスルホニル等)等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノカルボニルなどが用いられる。

環Aが有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、式 $-COOR^c$ (R^c は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)で表される基などが挙げられるが、なかでも、遊離のカルボキシル、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、複素環オキシカルボニル、複素環メチルオキシカルボニル等が好ましく用いられる。

R^c で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」ならびに「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「炭化水素基」、「複素環基」が置換していてもよい置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様の基などが同様の数用いられる。

「低級アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチロキシカルボニル、イソペンチロキシカルボニル、ネオペンチロキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の C_{1-3}

アルコキシカルボニル等が好ましい。

該「低級アルコキシカルボニル」は「低級アルコキシ」の「低級アルキル」部分に置換基を有していてもよく、その置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等の C_{7-12} アリールオキシカルボニル等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の C_{7-15} アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルコキシ-カルボニルなど）が好ましい。

「複素環オキシカルボニル」および「複素環メチルオキシカルボニル」における複素環としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環」と同様のものなどが用いられ、例えば、ピリジル、キノリル、インドリル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル等が好ましく用いられる。

該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」および「複素環オキシカルボニル」はそれぞれ置換基を有していてもよく、それらの置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

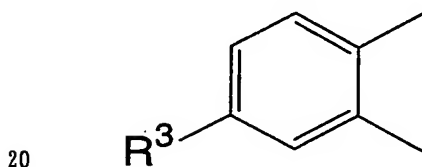
環Aが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基（例えば、ビニル、プロベニル、アリルなど）、置換されていてもよいフェニル基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、

カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニルなど)、 C_{5-7} シクロアルキル-アミノ基、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、 C_{1-4} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなど)、

5 ヒドロキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、ホルミル基、メルカプト基、 C_{1-4} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、スルホ基($-SO_3H$)、 C_{1-4} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど)、

10 カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{1-4} アルキルまたは C_{5-7} シクロアルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイルなど)などが好ましく用いられる。これらの置換基は環A上の置換可能な位置に1ないし3個置換されていてもよく、2個以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

前記式中、環Aとしては、式



(式中、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。)で表されるベンゼン環(すな

25

わち、1-イソキノリノン骨格において、5位、7位および8位が無置換であり、6位に置換基 R^3 を有する。)が好ましく用いられる。

前記式中、 R^3 としては水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基（環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の基を同様な数有していてもよい C_{1-6} アルキル基など）、置換されていてもよいアミノ基などが好ましく、なかでも水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基などがより好ましく、水素原子、ハロゲン原子、メチルなどが特に好ましく用いられる。

前記式中、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

R^1 で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における「環状の炭化水素基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」のうち環状の炭化水素基（例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基など）と同様の基などが用いられる。

R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。

R^1 で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、それぞれ環Aが有していてもよい置換基と同様の基などが挙げられる。該「環状の炭化水素基」および該「複素環基」は、それぞれ置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよく、2以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

R^1 としては、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基などが好ましく、なかでも置換されていてもよいフェニルなどが好ましく、

メタおよび／またはパラ位が置換されたフェニルが特に好ましい。

R¹の好適な例としての「置換されていてもよいフェニル」におけるフェニルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₄アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど；C₁₋₄アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル基（C₁₋₄アルコキシはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい）、C₂₋₄アルケニル基（例えば、ビニル、プロペニル、アリルなど；C₂₋₄アルケニルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい）、置換されていてもよいフェニル基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、カルボキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニルなど）、C₅₋₇シクロアルキル-アミノ基（C₅₋₇シクロアルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど；C₁₋₄アルコキシはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい）、C₁₋₄アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなど；C₁₋₄アルキルチオはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい）、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど；C₁₋₄アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい）、C₁₋₁₀アシル-アミノ基（例えば、C₁₋₆アルカノイルアミノ（例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等）、ベンゾイルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ等）、C₆₋₁₀アリールスルホニルアミノ（例、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ等）等；C₁₋₁₀アシルは

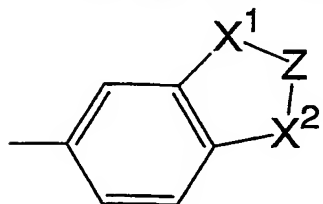
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、ホルミル基、メルカプト基、 C_{1-4} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど; C_{1-4} アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど; C_{1-4} アルコキシはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、スルホ基($-SO_3H$)、 C_{1-4} アルキル-スルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど; C_{1-4} アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、 C_{1-4} アルキル-スルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニルなど; C_{1-4} アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{1-4} アルキルまたは C_{5-7} シクロアルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど; C_{1-4} アルキルおよび C_{5-7} シクロアルキルはそれぞれハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、環状アミノ-カルボニル基(例えば、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジノカルボニル、4-モルホリノカルボニルなど; 環状アミノはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、スルファモイル基およびモノーまたはジ- C_{1-4} アルキルまたは C_{5-7} シクロアルキル-スルファモイル基(例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイルなど; C_{1-4} アルキルおよび C_{5-7} シクロアルキルはそれぞれハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、環状アミノ-スルホニル基(例えば、1-ピロリジニルスルホニル、1-ピペリジノスルホニル、4-モルホリノスルホニルなど; 環状アミノはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、カルバゾイル(N-アミノカルバモイル)基および(モノーまたはジ-(N- C_{1-4}

アルキルアミノ) または (N-C₅₋₇シクロアルキルアミノ)) カルバモイル基
(例えば、(N-メチルアミノ) カルバモイル、(N-エチルアミノ) カルバモ
イル、(N, N-ジメチルアミノ) カルバモイル、(N, N-ジエチルアミノ)
カルバモイルなど; C₁₋₄アルキルおよびC₅₋₇シクロアルキルはそれぞれハロゲ
ン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、N-(環
5 状アミノ) カルバモイル基 (例えば、N-(1-ピロリジニル) カルバモイル、
N-(1-ピペリジノ) カルバモイル、N-(4-モルホリノ) カルバモイルな
ど; 環状アミノはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換され
ていてもよい)、5ないし10員複素環基 (例えば、2-または3-チエニル、
10 2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-
チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オ
キサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-
テトラゾリル、1, 2, 4-または1, 3, 4-オキサジアゾリル、5-オキ
15 ソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾリル、5-チオキソ-4H-1, 2, 4-
オキサジアゾリル、1, 2, 4-または1, 3, 4-チアジアゾリル、5-オキ
ソ-4H-1, 2, 4-チアジアゾリル、5-チオキソ-4H-1, 2, 4-チ
アジアゾリル、2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オチサチアジアゾリル、2-
-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジル、3-または4-
ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど; 該複素環基はハロ
20 ゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい) などが
好ましく用いられ、これらの置換基はフェニル基の置換可能な位置に1ないし3
個置換されていてもよく、2個以上を有する場合、置換基は同一でも異なってい
てもよい。また、ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状のC₁₋₄アル
25 キレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレン
ジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど) などもフェニルが有してい
てもよい置換基として好ましい。

R¹の好適な例としての「置換されていてもよいフェニル」におけるフェニル
が有していてもよい置換基としては、i) ハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカル

ボキシシル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、ii) カルボキシシル基、
iii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカルボキシシル基で置換されていてもよい
 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、iv) ハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカル
ボキシシル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基、v) カルバモ
5 イル基、vi-1) モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基(C_{1-4} アルキ
ルはハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカルボキシシル基で置換されていてもよい)、
vi-2) モノーまたはジ- C_{5-7} シクロアルキルカルバモイル基(C_{5-7} シクロア
ルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカルボキシシル基で置換されていても
よい)、vi-3) 環状アミノカルボニル基(環状アミノはハロゲン原子、ヒドロキ
10 シ基、カルボキシシル基などで置換されていてもよい)、vii) スルファモイル基、
viii-1) モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルスルファモイル基(C_{1-4} アルキルは
ハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカルボキシシル基で置換されていてもよい)、
viii-2) モノーまたはジ- C_{5-7} シクロアルキルスルファモイル基(C_{5-7} シク
ロアルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカルボキシシル基で置換されてい
15 てもよい)、viii-3) 環状アミノスルホニル基(環状アミノはハロゲン原子、ヒ
ドロキシ基、カルボキシシル基などで置換されていてもよい)、ix-1) カルバゾイル
基、ix-2) モノーまたはジ- ($N-C_{1-4}$ アルキルアミノ) -カルバモイル基(C_{1-4}
アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカルボキシシル基で置換されて
いてもよい)、ix-3) モノーまたはジ- ($N-C_{5-7}$ シクロアルキルアミノ) -カ
20 ルバモイル基(C_{5-7} シクロアルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカルボ
キシシル基で置換されていてもよい)、ix-4) 環状アミノカルバモイル基(環状ア
ミノはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシシル基などで置換されていてもよ
い)、またはx) ハロゲン原子、ヒドロキシ基またはカルボキシシル基で置換されて
いてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基などが特に好ましい。なかでも、カルボ
25 キシル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノーまたはジ
- C_{1-4} アルキルカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、 C_{1-4} アルキル
スルホニル基または C_{1-4} アルキレンジオキシ基などがとりわけ好ましい。

R¹の好適な例としての「置換されていてもよいフェニル」として、式



〔式中、X¹およびX²はそれぞれ独立して-O-、-S-、-N(R')-(R'は水素原子または置換基を示す。)またはメチレンを示し、Zは置換されていてもよいアルキレンを示す。〕で表される基も好ましく用いられる。

X¹とX²の組み合わせとしては、X¹およびX²の両方が-O-である場合、X¹が-O-、-S-または-N(R')-(好ましくは-O-)あってX²がメチレンである場合、X¹がメチレンであってX²が-O-、-S-または-N(R')-(好ましくは-O-)である場合などが好ましい。

R'で示される置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」においてアミノ基が有していてもよい置換基と同様の基などが用いられる。

Zで示される「置換されていてもよいアルキレン」におけるアルキレンとしては、例えば、C₁₋₄アルキレン(例、メチレン、エチレン、プロピレンなど)などが用いられる。

Zで示される「置換されていてもよいアルキレン」におけるアルキレンが有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の基などが同様な数用いられる。該アルキレンが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど；該C₁₋₄アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、置換されていてもよいフェニル(好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニルなど)、オキソ基などが好まし

い。

Zとしては、メチレン、エチレンなどが特に好ましい。

前記式中、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されて
5 いてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカル
ボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよい
アミノ基を示す。

R^2 で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい
炭化水素基」における「炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基
10 としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様
の基などが用いられる。該「炭化水素基」が有していてもよい「置換されてい
てもよいヒドロキシ基」における置換基としては、環Aが有していてもよい置換基
としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」における置換基と同様の基など
が用いられる。

15 R^2 で示される「アシル基」としては、環Aが有していてもよい置換基として
の「アシル基」と同様の基などが用いられる。

R^2 で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、環
Aが有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ
ル基」と同様の基などが用いられる。

20 R^2 で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、環Aが有
していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様
の基などが用いられる。

R^2 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、環Aが有してい
てもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様の基などが用
25 いられる。

R^2 としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されて
いてもよいカルバモイル基などが好ましい。 R^2 で示される「エステル化されて

いてもよいカルボキシ基」としては、低級アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニルなど）などが好ましく、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどのC₁₋₃アルコキシカルボニルなどがより好ましい。

また、R²としては、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバゾイル基、置換されていてもよいN-ヒドロキシカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基なども好ましい。

R²で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、1-ヒドロキシC₁₋₈アルキル基およびピリジル-C₁₋₄アルコキシメチル基（好ましくは、ピリジルメトキシメチル基など）などが好ましい。

R²で示されるアシル基としては、R^DCO（R^Dは水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換基されていてもよい複素環基を示す）が好ましい。ここで、R^Dで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが用いられる。R^Dで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「炭化水素基」および該「複素環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが同様の数用いられる。

R²で示されるアシル基の好ましい例としてのR^DCOとしては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリ

ル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、トリフルオロアセチルなどが挙げられ、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルなどの R^A が低級 (C_{1-4}) アルキル基である $R^A CO$ がより好ましい。

R^2 としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基などが好ましく、なかでも低級アルコキシカルボニルなどが特に好ましい。

前記式中、 X は置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示す。

X で示される「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における「二価の鎖状の炭化水素基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等）、 C_{2-6} アルケニレン（例えば、ビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等）および C_{2-8} アルキニレン（例えば、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン等）等が用いられる。

X で示される「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における置換基としては、環 A が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の基などが用いられる。該「二価の鎖状の炭化水素基」は、置換可能な位置に置換基を1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよく、2以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

X としては置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンが好ましく、なかでもメチレンが特に好ましい。

前記式中、 Y は置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。

Yで示される「置換されていてもよい非芳香族炭化水素基」における「非芳香族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラルキル基などが挙げられる。

5 該アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基およびアラルキル基としては、それぞれ、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の例としてのアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基およびアラルキル基と同様の基などが用いられる。

10 Yで示される「置換されていてもよい非芳香族炭化水素基」における「非芳香族炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の数の同様の基などが用いられる。

15 Yで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。

Yで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様の基などが用いられる。

20 Yで示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様の基などが用いられる。

25 Yで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様の基などが用いられる。

Yとしては、置換されていてもよい非芳香族炭化水素基などが好ましく、なかでも置換されていてもよい鎖状の炭化水素基（例えば、アルキル基、アルケニル

基、アルキニル基など) などがより好ましく、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルなどがさらに好ましく、エチレンなどがとりわけ好ましい。

また、Yとしては、置換されていてもよい複素環基なども好ましく、なかでも置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基(2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、1-ピロリル、3-ピリジル、4-ピリジルなど) または1-イソインドリルなどが特に好ましい。該複素環基が有していてもよい置換基としては、カルボキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基などが好ましい。

Yとしては、置換されていてもよいヒドロキシ基なども好ましく、なかでも、置換されていてもよい炭化水素基で置換されたヒドロキシ基(例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、5ないし10員複素環基またはモノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノなどで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されたヒドロキシ基; ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいフェニル、5ないし10員複素環基またはモノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノなどで置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル(好ましくはフェニル- C_{1-6} アルキル) で置換されたヒドロキシ基; C_{3-8} シクロアルキルで置換されたヒドロキシ基) などが特に好ましい。

また、Yとしては、置換されていてもよいアミノ基なども好ましく、なかでも、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよいフェニル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルカノイルまたはハロゲン化されていてもよいベンゾイルなどで置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基(例えば、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-モルホリニルなど) などが特

に好ましい。

本発明における式 (I) で表される化合物としては、6-クロロ-4-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-3-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル、2-(4-カルボキシベンジル)-6-クロロ-4-(3-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル エステルもしくは2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルなどがとりわけ好ましく用いられる。

上記式 (I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-

1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

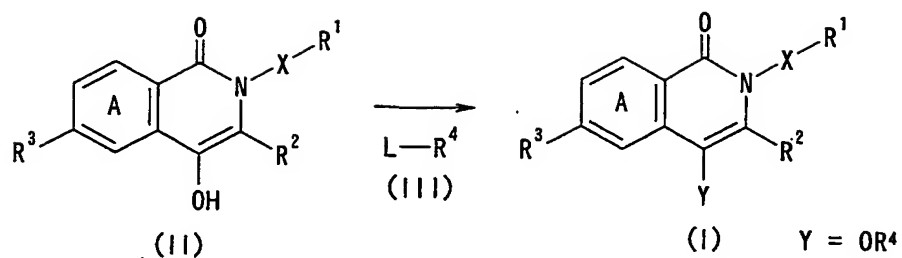
5 また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

化合物(I)の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えばトリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10 ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

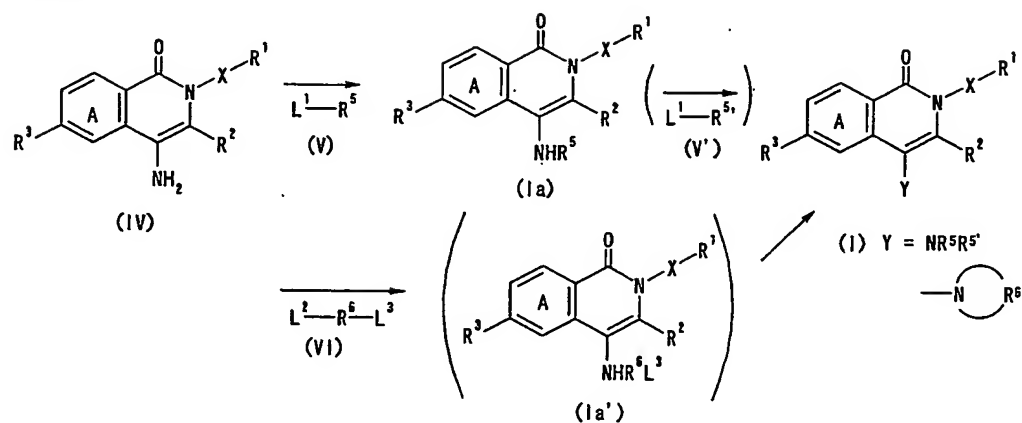
15 化合物(I)の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは自体公知の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

20 化合物(I)又はその塩は、例えば、以下に示す方A~F法で製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものが挙げられる。

25 方法A

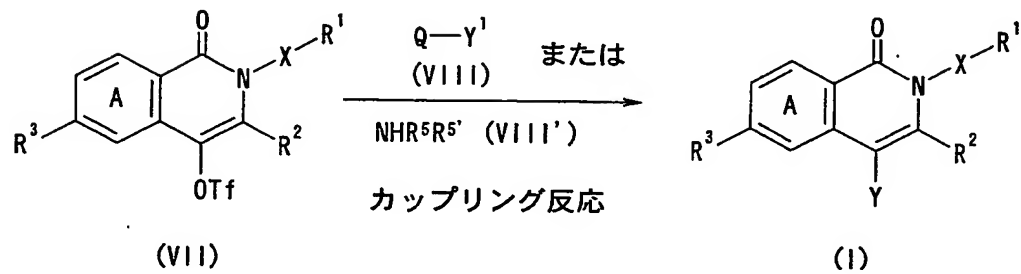


方法B

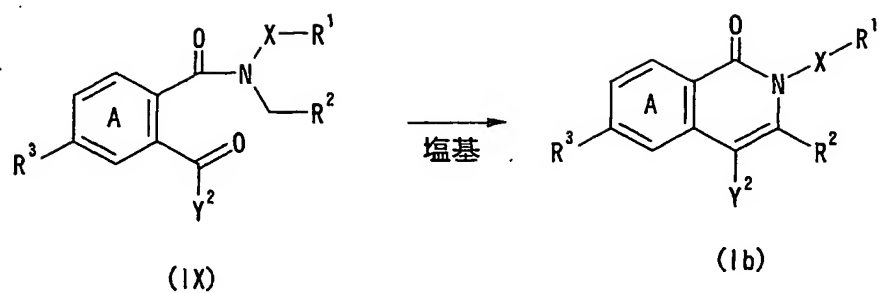


5

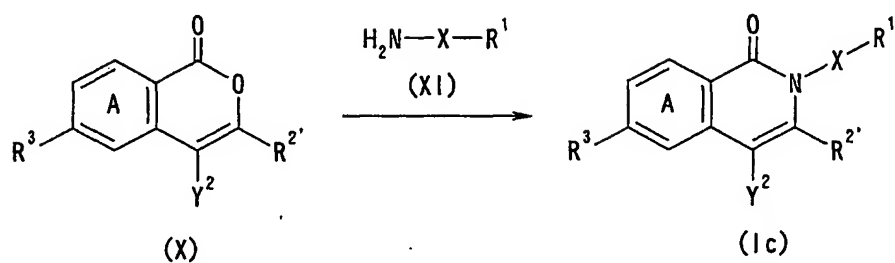
方法C



方法D

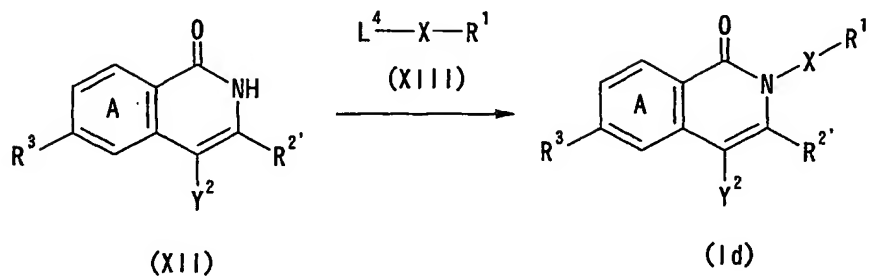


方法E



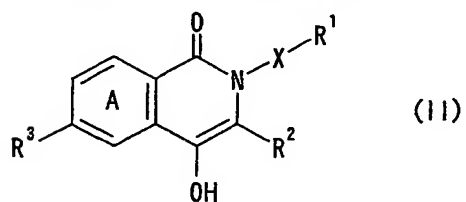
5

方法F



方法A

10 化合物 (I) の Y が置換されたヒドロキシ基である場合、式 (II)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (II) 又はその塩と

式 (I I I)



〔Lは脱離基（例、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）または式 R^1-SO_2-O- （式中、 R^1 はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよいフェニル基などを示す）で表される基など）、もしくは水酸基を示し、 R^4 は前記Yで示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」におけるヒドロキシ基が有する置換基に相当する基を示す。）で表される化合物又はその塩とを反応させることによって化合物（I）を製造することができる。

10

方法A-1

Lが水酸基の場合、化合物（I I）は、反応に影響を及ぼさない溶媒中、光延反応によってアルキル化することができる。

本反応では溶媒として、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のカルボン酸アミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、その他アセトニトリル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の通常用いられる非プロトン性溶媒を用いることが出来る。なかでも、テトラヒドロフランが好ましい。

20

光延反応においては試薬として、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド等のアゾジカルボン酸類と、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等のホスフィン類の組合せが好んで用いられる。また、シアノメチレントリブチルホスホラン等のホスホラン類を単独で用いることもできる。

25

本反応は、化合物（I I）1モルに対してアルコール類1～3モル程度および光延反応試薬1～3モル程度を用い、テトラヒドロフラン中、通常0℃～溶媒の沸点程度で5～40時間、好ましくは0℃～室温程度で1～20時間程度行うのがよい。

方法A-2

Lが脱離基の場合、前記式中、 R^L で示される「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等の C_{1-6} アルキル基が挙げられ、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の C_{1-4} アルキル基が好ましい。 R^L で示されるハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換された低級アルキル基としては、例えばトリクロロメチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

R^L で示される「置換されていてもよいフェニル基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基等が用いられる。

本反応はアルキル化反応であり、一般に反応に影響を及ぼさない溶媒中で塩基存在下で行うことが出来る。

本反応では塩基として、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 γ -コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.

2.2] オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機アミン類、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が用いられる。

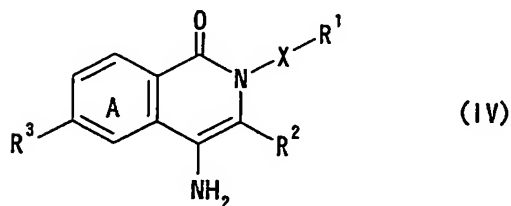
また本反応においては、反応促進剤としてヨウ化カリウムやヨウ化ナトリウム等のヨウ化物を添加することもできる。

本反応で用いる溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は、化合物(I I) 1モルに対して、アルキル化剤(I I I) 1~3モル程度、塩基1~3モル程度を用い、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40時間、好ましくは室温~100℃程度で10~20時間程度行うのがよい。

方法B

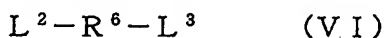
化合物(I)のYが置換されたアミノ基である場合(環状アミノ基を含む)、式(IV)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I V) 又はその塩と式 (V) (および (V'))



〔式中、 L^1 は脱離基を示し、 R^6 および $R^{6'}$ はそれぞれ前記「置換されているもよいアミノ基」におけるアミノ基が有する置換基に相当する基を示す。〕、もしくは式 (VI)



〔式中、 L^2 及び L^3 はそれぞれ脱離基を示し、 R^6 はYで示される環状アミノ基を形成しうる2価の基を示す。〕で表されるアルキル化剤もしくはアシル化剤又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。

L^1 、 L^2 及び L^3 で示される脱離基としては、それぞれ前記Lで示される脱離基と同様の基などが用いられる。

本反応はアシル化反応もしくはアルキル化反応であり、一般に反応に影響を及ぼさない溶媒中で塩基存在下で行うことが出来る。本反応では塩基として、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ (n-プロピル) アミン、トリ (n-ブチル) アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン等の有機アミン類、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が用いられる。

本反応で用いる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。この

5 ような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例
10 えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等
15 のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

化合物(I V)に化合物(V)を反応させて化合物(I)を得る場合、反応は一段階もしくは二段階行い、二段階行う場合、一段階目と二段階目で用いる化合物(V)および(V')、塩基及び溶媒はそれぞれ同一でも異なってもよい。

15 本反応は化合物(I V)もしくは化合物(I a) 1モルに対して、化合物(V)もしくは化合物(V') 1~3モル程度、塩基1~3モル程度を用い、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40時間、好ましくは室温~100℃程度で10~20時間程度行うのがよい。

20 また、化合物(I V)に化合物(V I)を反応させて化合物(I)を得る場合、反応は、 L^2 及び L^3 の置換を一段階で進行させても二段階で進行させても良く、二段階で進行させる場合、用いる塩基及び溶媒はそれぞれ同一でも異なってもよい。

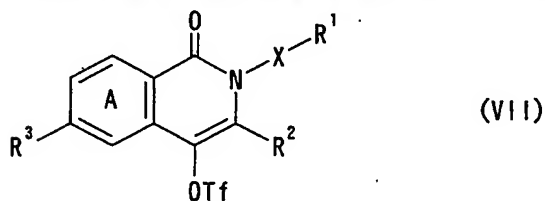
25 本反応は化合物(I V) 1モルに対して、化合物(V I) 1~3モル程度、塩基2~4モル程度を用い、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40時間、好ましくは室温~100℃程度で10~20時間程度行うのがよい。また、二段階で進行させる場合、二段階目の反応は化合物(I a') 1モルに対して、塩基2~4モル程度を用い、通常0℃~溶媒の沸点程度で5~40時間、好ましくは室温~100℃程度で10~20時間程度行うのがよい。

また、方法Bに類する方法として、化合物(I)でYが置換されていてもよいピロリルである化合物は、自体公知の方法(例えば、SYNTHETIC COMMUNICATION, 1991年, 21(15-16), p.1567-1576 に示される方法)またはそれに準じた方法に従い、化合物(IV)に酸もしくは塩基存在下2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン誘導体を作用させて製造することが出来る。

また、化合物(I)でYが置換されていてもよいトリアゾリルである化合物は、自体公知の方法に従い、化合物(IV)に1, 2-ビス[(ジメチルアミノ)メチレン]ヒドラジンなどのヒドラジン類(Journal of American Chemical Society, 1995年, 117(22), p.5951-5957 など)や[1, 3, 4]オキサジアゾール誘導体(Journal of Heterocyclic Chemistry, 1989年, 26(1), p. 225-230 など)を作用させて製造することが出来る。

方法C

化合物(I)のYが置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基である場合、式(VII)



[式中、OTfはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(VII)又はその塩と式(VIII)



[式中、Qはクロスカップリング反応可能な原子団基(例えば、ホウ素、スズ、マグネシウム等で結合する原子団基、等)を表し、Y¹は置換されていてもよい複素環基または非芳香族炭化水素基を示す。]で表される化合物(VIII)又はその塩、もしくは式(VIII')



[式中、R⁵及びR⁵'は、前記「置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ

基が有していてもよい置換基に相当する基を示し、 R^5 及び $R^{5'}$ は窒素原子と一緒に
なって環状アミノ基を形成していてもよい。〕で表されるアミノ化合物(V I
I I')又はその塩とを反応させて、化合物(I)を製造することができる。

5 本法は化合物(V I I)又はその塩と化合物(V I I I)又はその塩、もしくは
はアミノ化合物(V I I I')又はその塩とを金属触媒存在下にクロスカップリ
ング反応(鈴木カップリング反応、H e c k反応、S t i l l eカップリング反
応、B u c h b a l dのアミノ化反応等)させることにより、化合物(I)を製
造する。

本反応は通常塩基存在下に行い、塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水
10 素化カリウム、などの水素化アルカリ金属類、例えば水酸化リチウム、水酸化ナ
トリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属類、水酸化マグネシウム、
水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリ
ウムなどの炭酸アルカリ金属類、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム
などの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、
15 ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属
アルコキシド類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピル
エチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホ
リン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシ
クロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセ
20 ンなどの有機塩基類、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウ
ム、tert-ブチロリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミ
ド等のリチウムアミド類等が用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。こ
のような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロ
25 パノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、
テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソ
プロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例
えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロ

メタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本クロスカップリング反応は、一般に金属触媒を用いて反応を促進させることができる。本反応では金属触媒として、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えばパラジウム化合物〔例、パラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、酢酸パラジウム(II)と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体など〕、ニッケル化合物〔例、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケルなど〕、ロジウム化合物〔例、塩化トリ(トリフェニルホスフィン)ロジウムなど〕、コバルト化合物、白金化合物などが用いられるが、なかでも、パラジウムやニッケル化合物が好ましい。これらの触媒の使用量は化合物(VII)1モルに対して約1~0.000001モル、好ましくは約0.1~0.0001モルである。

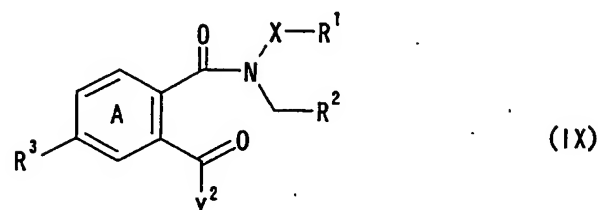
本反応では、化合物(VII)1モルに対して化合物(VIII)または化合物(VIII')約0.8~10モル、好ましくは約0.9~2モル、および、塩基約1~約20モル、好ましくは約1~約5モルが用いられる。

反応温度は約-10℃~約250℃、好ましくは約0℃~約150℃である。

反応時間は化合物(VII)、化合物(VIII)もしくは化合物(VIII')、金属触媒、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間~約200時間、好ましくは約5分間~約100時間である。

方法D

化合物 (I) の Y が置換されていてもよい芳香族複素環基である場合、式 (IX)



- 5 [式中、Y²は置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (IX) 又はその塩を分子内環化させることによって化合物 (I) の Y が置換されていてもよい芳香族複素環基である化合物 (I b) 又はその塩を製造することができる。

本環化反応は化合物 (IX) に塩基を作用させることにより行われる。

- 10 本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、
 15 例えば辛酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、
 20 水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応では塩基として、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の

炭素数 1 ないし 6 の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、トリ（*n*-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、
 5 ピリジン、ルチジン、 γ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機アミン類、メチルリチウム、*n*-ブチロリチウム、*sec*-ブチロリチウム、*tert*-ブチロリチウムな
 10 どの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等が
 用いられる。

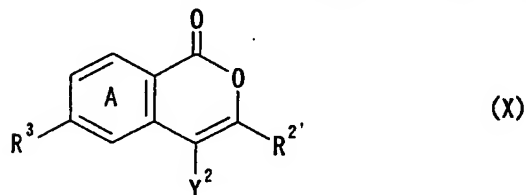
本反応では、化合物（IX）1 モルに対して塩基を約 0.01 ないし約 100 モル、好ましくは約 0.1 ないし約 3 モル用いる。

15 反応温度は約 -80℃ ないし約 200℃、好ましくは約 -20℃ ないし約 100℃ である。

反応時間は化合物（IX）、塩基触媒の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分ないし約 72 時間、好ましくは約 15 分ないし約 24 時間である。

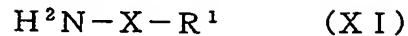
20 方法 E

化合物（I）の Y が置換されていてもよい芳香族複素環基、 R^2 が置換されていてもよいカルボキシル基もしくはアシル基である場合、式（X）



25 [式中、 $R^{2'}$ は置換されていてもよいカルボキシル基もしくはアシル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（X）又はその塩と式

(X I)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアミノ化合物 (X I) 又はその塩とを反応させた後、脱水させることによって、化合物 (I) の Y が置換されていてもよい芳香族複素環基であり、R² が置換されていてもよいカルボキシル基もしくはアシル基である化合物 (I c) 又はその塩を製造することができる。

本反応は無溶媒または溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、そのような塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等のアミン類が用いられる。

本反応では、化合物 (X) 1 モルに対して化合物 (X I) を約 1 ないし約 20 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル用いる。

反応温度は約 -20℃ ないし約 150℃、好ましくは約 10℃ ないし約 80℃

である。

反応時間は化合物(X)又は(X I)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

- 5 また本反応の脱水工程は、条件によっては化合物(X)と化合物(X I)の反応のみで完了することもあるが、通常は酸を用いて脱水させる。かかる酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、過塩素酸などの鉱酸類、例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素エーテラート、
10 四塩化チタンなどのルイス酸類などが用いられる。

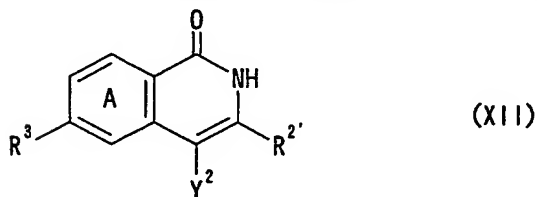
脱水工程に用いられる溶媒は反応を阻害しない溶媒が適宜選択され、このような溶媒は、化合物(X)と化合物(X I)の反応で用いる溶媒が用いられる。

反応温度は約-20℃ないし約200℃、好ましくは約0℃ないし約120℃である。

- 15 反応時間は反応条件により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約15時間である。

方法F

- 20 化合物(I)のYが置換されていてもよい芳香族複素環基、R²が置換されていてもよいカルボキシル基もしくはアシル基である場合、式(X I I)。



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(X I I)と式(X I I I)



- 25 〔式中、L⁴は脱離基(前記Lと同意義を示す)を示す。〕で表される化合物(X

I I I) を反応させることにより、化合物 (I) の Y が置換されていてもよい芳香族複素環基であり、R² が置換されていてもよいカルボキシル基もしくはアシル基である化合物 (I d) を製造することができる。

5 本法は化合物 (X I I) 又はその塩を、化合物 (X I I I) 又はその塩を用いてアルキル化反応することにより行われる。

本反応は一般に溶媒中、塩基の存在下に行われる。本反応に用いる塩基としては、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の炭素数 1 ないし 6 の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ (n-プロピル) アミン、トリ (n-ブチル) アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン等の有機アミン類、2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1, 3-ジメチル-ペルヒドロ-1, 3, 2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が挙げられる。

20 またかかる溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等

のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

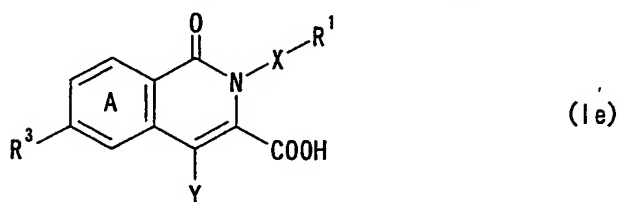
本反応では、化合物(X I I) 1モルに対して化合物(X I I I) 約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルを用いる。

反応温度は約-50℃ないし約150℃、好ましくは約-20℃ないし約100℃である。

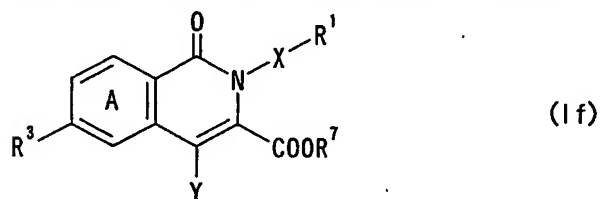
反応時間は化合物(X I I) 又は(X I I I) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

方法G

化合物(I) のR²がカルボキシル基である式(I e)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(I e)は、前記した方法Eによって、もしくは、前記した方法A～Dによって得られる式(I f)



〔式中、R⁷は置換されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル基等)を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(I f)を加水分解することによって得られる。本加水分解反応は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いることができ、例えば酸による方法、塩基による方法、還元による方法、紫外光による方法、テ

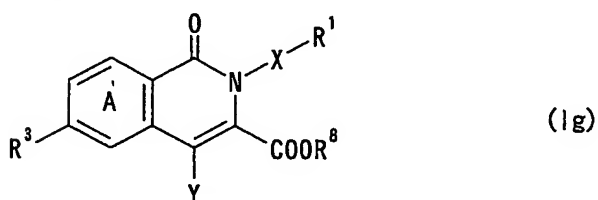
5 トラブチルアンモニウムフルオリドによる方法、酢酸パラジウムによる方法等が
用いられる。酸による方法は主に t-ブチルエステルの場合に用いられ、使用さ
れる酸の好ましい例としては、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホ
ン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸；例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無
機酸等が挙げられる。塩基による方法は、通常低級アルキルエステルの場合に用
10 いられ、使用される塩基の好ましい例としては、例えば水酸化リチウム、水酸化
ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水
酸化カルシウム等の水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等
の炭酸アルカリ金属、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等の炭酸アルカリ土類
15 金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属、酢酸
ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸アルカリ金属、リン酸カルシウム、リン酸マ
グネシウム等のリン酸アルカリ土類金属、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素
二カリウム等のリン酸水素アルカリ金属ならびにアンモニア水等の無機塩基等が
挙げられる。還元による方法は、例えばベンジルオキシメチル、ベンジル、p-ニ
20 トロベンジル、ベンズヒドリル等で保護されたカルボキシ基等の脱保護に適用
される。使用される還元法の好ましい例としては、亜鉛／酢酸による還元、接触
還元等が挙げられる。紫外光による方法は、例えばo-ニトロベンジルで保護され
たカルボキシ基の脱保護に用いられる。テトラブチルアンモニウムフルオリド
による方法は、例えば2-トリメチルシリルエチル等のシリルエーテル型エステル
25 ならびにシリルエステル類から保護基を除去し、カルボキシ基を得る方法とし
て用いられる。酢酸パラジウムによる方法は、例えばアリルエステルから保護基
を除去してカルボキシ基を得る方法として用いられる。

反応は、一般に溶媒中で行うのが有利である。使用される溶媒は、通常水、例
えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、例えばテトラヒ
25 ドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類、例えばN, N-ジメ
チルホルムアミドのアミド類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類
等の非プロトン性の極性溶媒、およびこれらの混合溶媒、その他反応に悪影響を
及ぼさない溶媒等が用いられる。液状の酸または塩基は溶媒としても使用できる。

反応は通常 -20°C ないし 120°C （好ましくは 0°C ないし 100°C ）の温度範囲で行われる。反応時間は、通常10分間ないし48時間、好ましくは0.5時間ないし24時間である。

また、このようにして得た化合物（I e）を用い、化合物（I e）のカルボキシル基を自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いて修飾することで様々な誘導体を製造することができる。

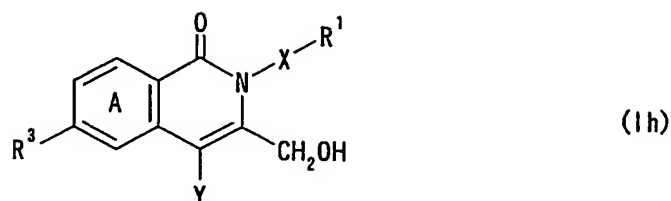
例えば、1) 化合物（I e）をエステル化することにより、式（I g）



〔式中、 R^8 は置換基を有していてもよい炭化水素または置換基を有していてもよい複素環基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（I g）を製造することができる。

本エステル化反応は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、化合物（I e）を R^8-L^5 〔式中、 L^5 は脱離基（前記Lと同意義を示す）を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物と塩基存在下に反応させる方法、化合物（I e）を R^8-OH で表されるアルコール類と酸触媒存在下に反応させる方法、縮合剤〔例えばカルボジイミド類（DCC、WSC、DIC等）、りん酸誘導体（例えばシアノりん酸ジエチル、アジ化りん酸ジフェニル、BOP-Cl等）等〕を用いて縮合する方法、あるいはトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチル等の試薬を用いる光延反応、さらには化合物（I e）の反応性誘導体（例えば、酸ハライド、活性エステル、酸アジド等）を塩基存在下に R^8-OH で表されるアルコール類と反応させる方法等を用いることができる。

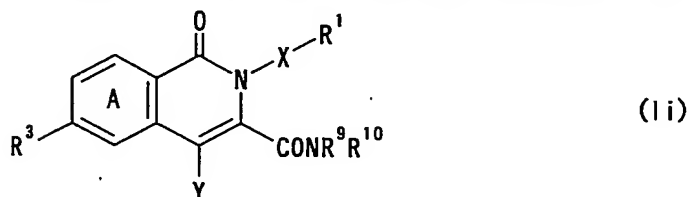
2) 化合物（I e）を還元することにより、式（I h）



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I h) を製造することができる。

本還元反応は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、化合物 (I e) またはその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、
 5 活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等）を還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ジボラン等）を用いて還元する方法等を用いることができる。

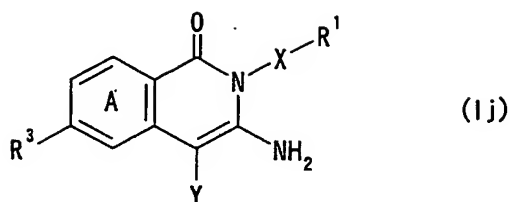
10 3) 化合物 (I e) をアミド化することにより、式 (I i)



〔式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ水素原子、または前記R²で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」におけるカルバモイル基が有していてもよい置換基に相当する基を示す。〕で表される化合物 (I i) を製造することができる。

15 本アミド化反応は、自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、化合物 (I e) とアミンに縮合剤〔例えばカルボジイミド類 (DCC、WSC、DIC等)、りん酸誘導体（例えばシアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等）等〕を作用させる方法、あるいは化合物 (I e) の反応性誘導体（例えば、酸ハライド、
 20 酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等）をアミンと反応させる方法等を用いることができる。

4) 化合物 (I e) のカルボキシル基をアミノ基に変換することで、式 (I j)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（I j）を製造することができる。

本変換反応は、Curtius転位、Hofmann反応、Schmidt反応などの自体公知の方法又はそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、化合物（I e）またはその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド等）を酸アジド体に変換し、酸アジド体の熱転位によりイソシアネート体を生成させ、生成したイソシアネートを直接加水分解するか、又はアルコール類と反応させて生ずるアミンのカルバメート型保護基を脱保護する方法等を用いることができる。

方法H

化合物（I）の R^1 、 R^2 、 R^3 、Yおよび環Aが有する置換基において、その置換基に変換可能な官能基（例えば、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボニル基、チオール基、エステル基、スルホ基、ハロゲン原子など）を有する場合、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって官能基を変換することにより種々の化合物を製造することができる。

例えばカルボキシ基の場合、前記の方法Gで示したようなエステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換等の反応により変換可能である。アミノ基の場合、例えばアミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化、アリール化、イミド化等の反応により変換可能である。ヒドロキシ基の場合、エステル化、カルバモイル化、スルホニル化、アルキル化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。カルボニル基の場合、還元、酸化、イミノ化（オキシム化、ヒドラゾン化を含む）、（チオ）ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化等の反応により変換可能である。チオール基の場合、ア

ルキル化、酸化等の反応により変換可能である。エステル基の場合、還元、加水分解等の反応により変換可能である。スルホ基の場合、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。ハロゲン原子の場合、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

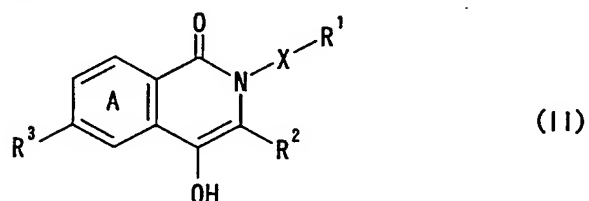
5

上述の製造方法AないしFにおいて用いられた原料化合物(I I)、(I V)、(V I I)、(I X)、(X)および(X I I)は、例えば以下に示すように自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

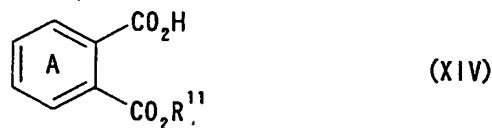
10

方法 I

式 (I I)

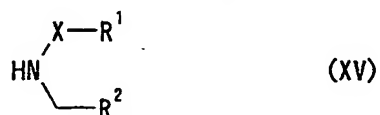


〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(I I)又はその塩は、例えば次に示す方法により製造できる。式(X I V)



15

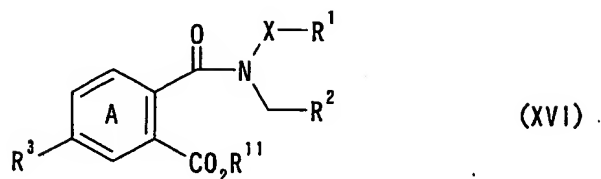
〔式中、R¹¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(X I V)またはその塩あるいはその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等)を式(X V)



20

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(X V)またはその塩

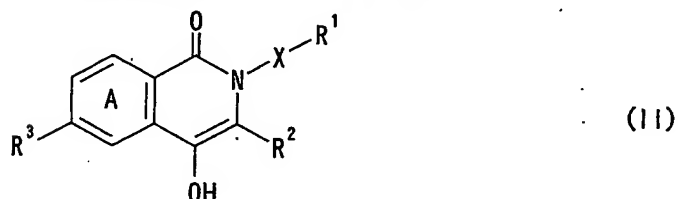
と反応させることにより、式 (XVI)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアミド化合物 (XVI) またはその塩を製造することができる。

- 5 本反応はアミド化反応であり、化合物 (XIV) の反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は、前記の方法 G-3 で説明した方法に準じて行われる。

得られた化合物 (XVI) またはその塩を、前記の方法 D と同様の方法により分子内環化反応を行うことにより、式 (II)



- 10 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (II) 又はその塩を製造することができる。

前記 I 法において用いられる化合物 (XVI) は、下記 J 法にしたがって製造することもできる。

15 方法 J

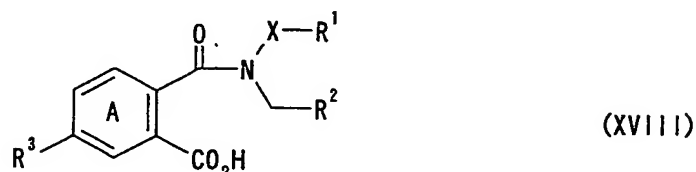
式 (XVII)



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物 (XVII) またはその塩と、式 (XV)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XV) またはその塩と反応させることにより、式 (XVII) となる。



5 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XVII) またはその塩を製造することができる。

本反応は、常法に従い、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

10 反応に影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、酢酸エチルなどが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (XV) の使用量は、化合物 (XVI) に対し、約 1 ～ 約 10 モル当量、好ましくは 1 ～ 3 モル当量である。

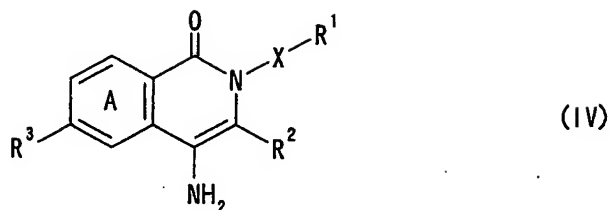
15 反応温度は、通常、 -30°C ～ 150°C の温度範囲で行われ、好ましくは 0°C ～ 100°C である。反応時間は、通常、10 分間から 48 時間であり、好ましくは 0.5 ～ 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (XVII) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

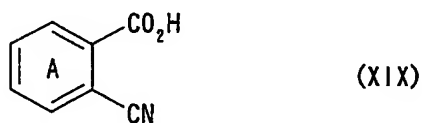
20 このようにして得られる化合物 (XVII) は、上記反応 G-1 に示す方法に従い化合物 (XVI) へと導かれる。

方法 K

式 (I V)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I V) 又はその塩は、例えば次に示す方法により製造できる。式 (X I X)



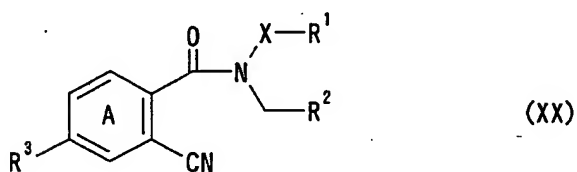
5.

で表わされる化合物 (X I V) またはその塩あるいはその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) を式 (X V)



10

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (X V) またはその塩と反応させることにより、式 (X X)

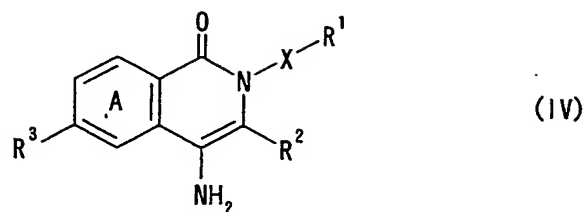


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアミド化合物 (X X) またはその塩を製造することができる。

15

本反応はアミド化反応であり、化合物 (X I X) の反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は、前記の方法 G-3 で説明した方法に準じて行われる。

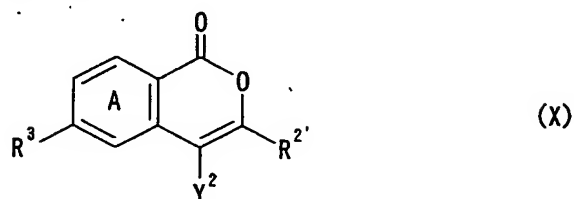
得られた化合物 (X X) またはその塩を、前記の方法 D と同様の方法により分子内環化反応を行うことにより、式 (I V)



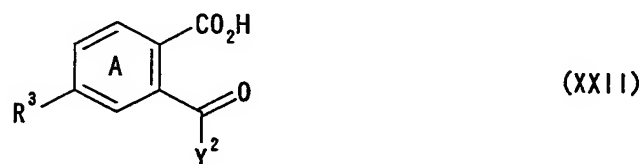
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（IV）又はその塩を製造することができる。

5 方法L

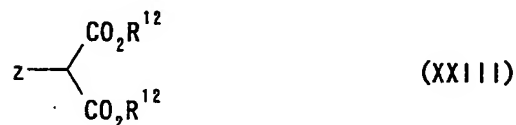
式（X）



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるイソクマリン化合物（X）又はその塩は、例えば、次に示す方法、即ち、式（XXII）



（式中の記号は前記と同意義を示す。）で表わされる化合物（XXII）またはその塩と式（XXIII）

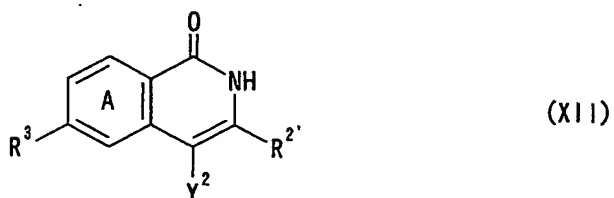


〔式中、Zは脱離基（前期Lと同意義を示す。）を示し、R¹²は低級（C₁₋₆）アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル基等）を示す。〕で表される化合物（XXIII）又はその塩とを塩基存在下に反応させ、つづいて酸性条件下にて脱水ならびに脱炭酸させてイソクマリン化合物（X）の

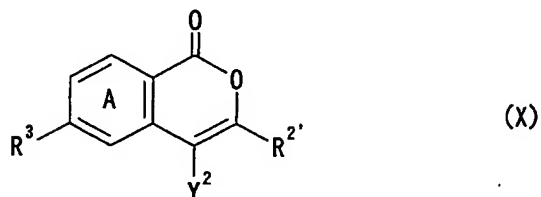
3 位がカルボキシル基の化合物を製造することができる。また、所望によりそのカルボン酸をエステル化することにより 3 位エステル体を製造することができる。

方法M

5 式 (X I I)



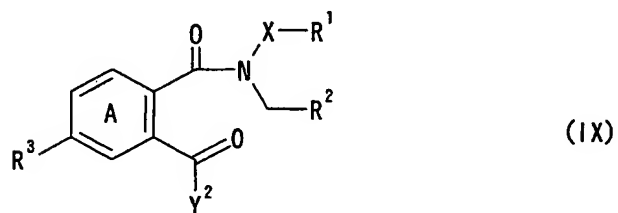
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X I I) 又はその塩は、式 (X)



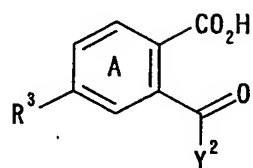
10 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X) 又はその塩とアンモニアを反応させた後、酸性条件下で脱水させることにより製造することができる。

方法N

15 式 (X X I V)

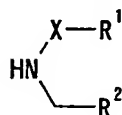


〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I X) 又はその塩は、式 (X X I I)



(XXII)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXII) 又はその塩あるいはその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等）を式 (XV)



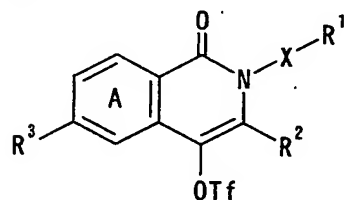
(XV)

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XV) 又はその塩と反応させることにより製造することができる。

本反応はアミド化反応であり、化合物 (XXII) の反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は、前記の方法 G-3 で説明した方法に準じて行われる。

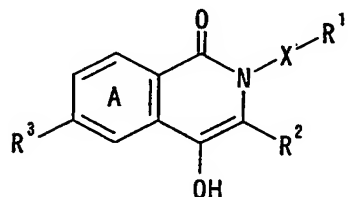
方法 O

式 (VII)



(VII)

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VII) 又はその塩は、式 (II)



(II)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (II) 又はその塩を塩基存在下にトリフラート化試薬（例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水

物、ビス（トリフルオロメタンスルホニル）アニリン等）と反応させることにより製造することができる。

本反応で用いる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属類、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属類、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属類、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

上述の製造方法AないしOにおいて用いられた原料化合物(XIV)、(XV)、(XVII)、(XIX) および (XXI) は市販品を購入するか、自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

- 5 前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で作られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として作られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

また、前記した化合物(I)の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(Boc)など)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、フェニルオキシカルボニル、フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、 C_{7-10} アラキルカルボニル(例えば、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-10} アラキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル(Z)など)、 C_{7-10} アラキル(例えば、ベンジルなど)、トリチル、フタロイルまたはN,N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、フェニル基、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、アリル、ベンジル、フェニル、トリチルまたはトリア

ルキシルシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

5 ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、
10 テトラヒドロピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピルなど）、フェニル、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。
15

 また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

20 このようにして得られる化合物（I）は、反応混合物からそれ自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、中圧分取液体クロマトグラフィー（中圧分取LC）等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

25 化合物（I）の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（I）が塩基性化合物である場合には無機酸又は有機酸を加えることによって、あるいは化合物（I）が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

化合物（I）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

5 また、化合物（I）は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。また、化合物（I）は同位元素（例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

10 本発明のイソキノリノン骨格を有するJNK阻害剤は、JNKを選択的に阻害し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性などの点から医薬としてより優れており）、安全な医薬品として有用である。本発明のイソキノリノン骨格を有するJNK阻害剤は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたJNK選択的阻害作用を示し、（経口）吸収性、（代謝）安定性等にも優れるため、JNK
15 関連病態もしくは疾患、例えば、慢性もしくは急性心不全、心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性冠症候群（急性心筋梗塞、不安定狭心症などを含む）、慢性虚血性心疾患（労作性狭心症、陳旧性心筋梗塞とそれに伴う狭心症などを含む）、急性もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮能不全、心室性、結節性もしくは心房性不整脈、肺高血圧、動脈瘤または静脈瘤、閉塞性動脈硬化症等の末梢循環不全、高血圧症とそれに合併した腎症・腎炎、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、血管内皮機能低下、動脈硬化症もしくは冠血管形成術後再狭窄などの循環器系疾患；慢性関節リュウマチ、変形性関節炎、痛風、気管支炎、
20 嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、食道炎、多発性硬化症、湿疹、皮膚炎、肝炎、糸球体腎炎などの炎症性疾患；喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー疾患、閉塞性肺疾患（COPD）、肥満症、糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、乾癬、癌；アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、てんかん、クロイツフェルトヤコブ病等のプリオン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、
25

脊椎損傷もしくは脳血管障害（脳卒中、くも膜下出血、脳出血、脳塞栓症等）に起因する神経障害などの神経変性疾患；脊椎損傷、脳血管障害（脳卒中、くも膜下出血、脳出血、脳塞栓症等）、心臓、腎臓、肝臓および脳から選ばれる臓器の虚血障害、虚血再灌流障害、自己免疫性疾患、臓器不全、エンドトキシンショックもしくは移植時の拒絶などの予防治療剤または心筋梗塞予後の改善剤として用いることができる。好ましくは、慢性または急性心不全、心肥大、慢性または急性虚血性心疾患、心筋炎、慢性関節リュウマチ、変形性関節炎、炎症性腸疾患、喘息、虚血再灌流障害、臓器不全、脳卒中、脳血管障害、臓器移植後の拒絶等の予防・治療剤である。

本発明の化合物を上記各疾患に適用する際には、それら疾患に通常用いられる薬剤または治療法と適宜併用することが可能である。例えば、心不全においては、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬（例、アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ペリンドプリルなど）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（例、ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、エプロサルタン、オルメサルタン、フォラサルタンなど）、 β 受容体拮抗薬（例、プロプラノロール、ナドロール、チモロール、ニプラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど）、Ca拮抗薬（例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど）、利尿薬（例、ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなどのサイアザイド系利尿薬；クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルシド、メチ克蘭、ソトラゾン、トリバミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミド、

メフルシドなどのループ利尿薬；スピロラク톤、エプレレノン、トリウム
レンなどのカリウム保持性利尿薬など）、ジギタリス製剤（例、ジギトキシン、
ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスシラリジンなど）、エン
ドセリン拮抗薬（ボセンタン、テゾセンタンなど）、バソプレッシン拮抗薬（YM-087
5 など）、ANPまたはBNP製剤、Ca感受性増強薬（例、レボシメンダン、ピモベンダ
ンなど）、抗凝固薬（例、ワーファリン、クエン酸ナトリウム、活性化プロテイ
ンC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ア
ルガトロバン、ガベキサート、オザクレルナトリウム、イコサペント酸エチル、
ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、ペントキシフィリン、チソキナー
10 ゼ、ストレプトキナーゼなど）、抗不整脈薬（例、キニジン、プロカインアミド、
ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイ
ン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ビルジカイニド、フェニト
インなどのナトリウムチャンネル遮断薬；アミオダロンなどのカリウムチャネ
ル遮断薬；ベラパミル、ジルチアゼムなどのカルシウムチャンネル遮断薬など）、
15 PDE阻害薬（例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど）、糖尿病治療
薬（例、トルブタミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミ
ド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなどのスルホニル尿素剤；塩
酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなどのビグアナイド剤；ボグリボース、アカル
ボースなどの α -グルコシダーゼ阻害薬、ピオグリタゾン、トログリタゾンなど
20 のインスリン抵抗性改善薬；インスリン、グルカゴン；エパルレスタットなどの
糖尿病性合併症治療薬など）、抗肥満薬等と併用可能であり、埋め込み型人工心
臓、埋め込み型除細動器、心室ペースング術、パチスタ手術、心移植や細胞移植
を受けた場合にも適用可能である。また例えば、急性心筋梗塞または心筋梗塞予
後においては、抗血栓薬（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワー
25 ファリン、フォンダパリナ（アリクストラ）、キシメラガトラン（エグザンタ）、
第Xa因子阻害薬などの血液凝固阻止薬；ウロキナーゼなどの血栓溶解薬；アスピ
リン、スルフィンピラゾン（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、
アクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、クロピドグレル、

アビシキシマブ（レオプロ）、チロフィバン（アグラスタット）などの抗血小板薬（例、アブシマブ、チロフィバン、アグラスタット）などの抗血小板薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、 β 受容体拮抗薬、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬（例、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなどのHMG-CoA還元酵素阻害薬；シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなどのフィブラート系薬剤など）、細胞移植や幹細胞増加薬（例えばG-CSFなど）、ステント、PTCAやCABGなどの冠血管再建術等と併用可能である。また例えば、慢性関節リウマチにおいては、非ステロイド抗炎症薬（例、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブuproフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩など）、免疫調節薬または免疫抑制薬（例、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、グスベリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど）、ステロイド（例、デキサメサゾン、ヘキサメサゾン、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど）、p38MAPキナーゼ阻害薬、抗TNF- α 薬（例、エタネセプト、インフリキシマブ、D2E7、CDP-571、PASSTNF- α 、可溶性TNF- α 受容体、TNF- α 結合蛋白、

抗TNF- α 抗体など)、シクロオキシゲナーゼ阻害薬(例、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリンなどのサリチル酸誘導体、MK-663、バルデコキシブ、SC-57666、チラコキシブ、S-2474、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェンなど)等と併用可能である。

- 5 さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例：抗体、ワクチン製剤など)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β
- 10 ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(Pepitor社のDIAPEP-277など)、抗HIV抗体やHIVワクチン製剤などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。その他、GHやIGFなどの成長
- 15 因子に関わる生物製剤との併用も可能である。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、
- 20 血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子(例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など)を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白(例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など)に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、脾再生、血管再生など各種臓器
- 25 再生法や骨髄細胞(骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など)を利用した細胞移植療法、組織工学を利用した人工臓器(人工血管や心筋細胞シート)と併用することも可

能である。

本発明の化合物（I）又はその塩はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

5 化合物（I）又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、
10 酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組み合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の化合物（I）又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70
15 重量%である。

化合物（I）又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において
20 通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物（I）又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、
25 散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロ

ース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

更に、化合物(I)又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

化合物(I)又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、心不全(心筋症)、心筋梗塞予後、心筋炎、リウマチなどの患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は有効成分(化合物(I)又はその塩)として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300mg、さらに好ましくは約10ないし200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。

本発明の化合物(I)又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(例

例えば注射剤)の形で投与する。その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg~約100mg、好ましくは約0.01~約50mg、より好ましくは約0.01~約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。

5 注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物(I)又はその塩を無菌の水溶性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液(例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど)などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール(例えばエタノール)、ポリアルコール(例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン性界面活性剤(例えばポリソルベート80、HCO-50)などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど)、保存剤(例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど)などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

本発明の化合物と他の薬剤を併用する場合、本発明の化合物と併用薬剤の投与形態は特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていけばよい。このような投与形態としては、例えば、(1)本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)本発明の化合物と併用薬剤

とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、
5 临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１ないし１００重量部用いればよい。

10

本発明の化合物（Ⅰ）またはその塩は、優れたJNK特異的阻害作用を有し、優れた経口吸収性を示すことから、安全かつ有効な医薬としてJNK関連病態または疾患の予防・治療に有利に用いられる。

15 本発明はさらに下記の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC（Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー）による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60F₂₅₄または
20 富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60（70ないし230メッシュ）またはキーゼルゲル60（230ないし400メッシュ）を用いた。NMR
25 スペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアン Gemini 200型またはMercury 300型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを δ 値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTIR-8200型スペクトロメーターで測定した。

実施例において、HPLCは以下の条件により測定し、純度等を決定した。

測定機器：島津製作所 LC-10Avpシステム（特記なき場合）またはアジレント1100システム

カラム：CAPSEL PAK C18UG120 S-3 μm , 2.0 X 50mm

5 溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：（A法）：0.00分（A液/B液=90/10），2.00分（A液/B液=5/95），2.75分（A液/B液=5/95），2.76分（A液/B液=90/10），3.45分（A液/B液=90/10）、または（B法）：0.00分（A液/B液=90/10），4.00分（A液/B液=5/95），5.50分（A液/B液=5/95），5.51分（A液/B液=90/10），8.00分（A液/B液=90/10）

10 注入量：10 μl 、流速：0.5 ml/min、検出法：UV 220nm

実施例において、マスペクトル（MS）は以下の条件により測定した。

15 測定機器：マイクロマス社 プラットフォームII、ウオーターズ社 ZQ、ウオーターズ社 ZMD、または日本電子株式会社 JMS-AX505W

イオン化法：大気圧化学イオン化法（Atmospheric Pressure Chemical Ionization：APCI）、電子衝撃イオン化法（Electron Spray Ionization：ESI）、または高速原子衝突イオン化法（Fast Atom Bombardment：FAB）

20 参考例、実施例における化合物の精製はカラムクロマトグラフィーの他、以下に記した分取HPLC機器あるいは中圧分取LC機器を用いた。

1）分取HPLC機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMC Combiprep ODS-A S-5 μm , 50 X 20 mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

25 グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液=90/10），1.20分（A液/B液=90/10），4.75分（A液/B液=0/100），7.30分（A液/B液=0/100），7.40分（A液/B液=90/10），7.50分（A液/B液=90/10）

流速：25 ml/min、検出法：UV 220nm

2) 中圧分取LC機器：モリテックス社ハイスループット精製システム(purif 8)
カラム：山善株式会社 HI-FLASH™ COLUMN (シリカゲル：40 μ m、60Å)、26 x 100
mmまたは20 x 65 mm
流速：20 ml/分

5 検出法：UV 254nm 混合溶媒において()内に示した数値は各溶媒の容量混合
比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。また参考例、
実施例中の記号は次のような意味である。

	s	: シングレット (singlet)
	d	: ダブルレット (doublet)
10	t	: トリプレット (triplet)
	q	: クワルテット (quartet)
	dd	: ダブルダブルレット (double doublet)
	m	: マルチプレット (multiplet)
	br	: ブロード (broad)
15	brs	: ブロード シングレット (broad singlet)
	J	: カップリング定数 (coupling constant)
	CDCl ₃	: 重クロロホルム
	DMSO-d ₆	: 重ジメチルスルホキシド
	¹ H-NMR	: プロトン核磁気共鳴
20	WSC	: 水溶性カルボジイミド
	THF	: テトラヒドロフラン
	DMF	: ジメチルホルムアミド
	DMSO	: ジメチルスルホキシド
	Tf	: トリフルオロメタンスルホン
25	Me	: メチル

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

[配列番号：1]

プライマーJNK1-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：2〕

プライマーJNK1-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：3〕

5 プライマーMKK7-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

プライマーMKK7-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

プライマーCAM7-Uの塩基配列を示す。

10 〔配列番号：6〕

プライマーCAM7-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：7〕

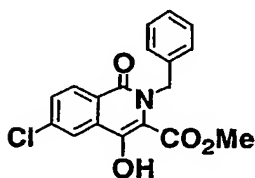
プライマーcJUN-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：8〕

15 プライマーcJUN-Lの塩基配列を示す。

実施例 1

2-ベンジル-6-クロロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



20

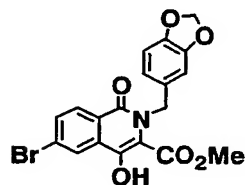
4-クロロ無水フタル酸 (12.1 g) のメタノール溶液 (50 ml) に、ナトリウムメトキシド (3.6 g) を加え室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチル及び1規定塩酸により分液した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濃縮し、4-クロロフタル酸 1-及び2-メチルエステル混合物を得た。また、
25 ブロモ酢酸メチル (10.1 g)、トリエチルアミン (9.7 ml) およびTHF (70 ml) の混合

液に、0℃攪拌下ベンジルアミン(7.1 g)のTHF溶液(35 ml)を滴下し、1時間攪拌した。室温にて更に1時間攪拌した後、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル及び水にて分液し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。次いで、本品、4-クロロフタル酸 1-及び2-メチルエステル混合物(上述)
 5 及びアセトニトリル(70 ml)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(16.5 g)及び4-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(11.2 g)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した後、残留物を酢酸エチルにて希釈し、1規定塩酸及び飽和重曹水により順次分液、乾燥後、濃縮乾固した。次いで、本品をメタノール(100 ml)に溶解し、室温攪拌下、28%ナ
 10 トリウムメトキシド/メタノール溶液(26 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1規定塩酸により分液し、有機層を乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、黄色結晶の表題化合物(4.5 g)を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 5.61 (2H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.16-7.32 (3H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J = 0.3, 8.4$ Hz), 11.02 (1H, s).

実施例 1 (2)

20 2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



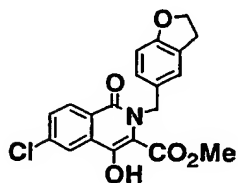
本化合物は実施例 1 に示す方法に従い、4-プロモ無水フタル酸及びピペロニルアミンを用いて合成した。淡黄色結晶(収率29%)。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.50-6.57 (2H,

m), 6.71 (1H, dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 10.96 (1H, s). MS (ESI⁺): 432.0 (M+H), 434.0.

5 実施例 1 (3)

6-クロロ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチル)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

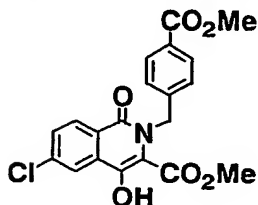


10 本化合物は実施例 1 に示す方法に従い、4-クロロ無水フタル酸及び (2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルメチル) アミンを用いて合成した。無色結晶 (収率 12%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.11 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.52 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 5.55 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.79-6.89 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 0.6, 2.1$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.90 (1H, s).

20 実施例 1 (4)

6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

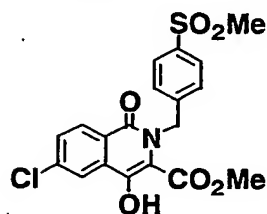


本化合物は実施例 1 に示す方法に従い、4-クロロ無水フタル酸及び 4-(メトキシカルボニル)ベンジルアミンを用いて合成した。淡黄色結晶。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.75 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.59 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 11.9 (1H, s).

5 実施例 1 (5)

6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

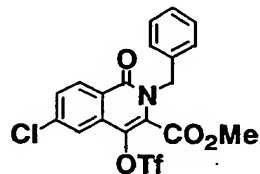


本化合物は実施例 1 に示す方法に従い、4-クロロ無水フタル酸及び4-(メタンスルホニル)ベンジルアミンを用いて合成した。黄色結晶。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.55 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 11.29 (1H, s).

15 実施例 1 (6)

2-ベンジル-6-クロロ-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



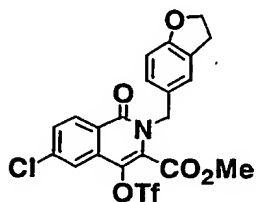
2-ベンジル-6-クロロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (4.5 g) の DMF 溶液 (45 ml) に、0℃ 攪拌下、水素化ナトリウム (630 mg) を加え、30 分攪拌した。次いで、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (5.6 g) を加え、室温にて更に 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮

した。残留物を酢酸エチル及び水にて分液し、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を中圧分取LC（ヘキサン/酢酸エチル=4/1～1/1）により精製し、無色結晶の表題化合物（3.0 g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.69 (3H, s), 5.51 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.35 (3H, m), 7.64 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 1 (7)

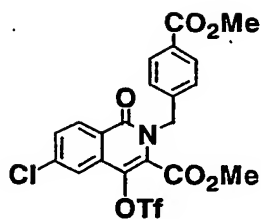
6-クロロ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



本化合物は実施例 1 (6) に示す方法に従い、6-クロロ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチル)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルを用いて合成した。無色結晶（収率66%）。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.14 (2H, t, J = 9.0 Hz), 3.78 (3H, s), 4.54 (2H, t, J = 9.0 Hz), 5.42 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.02 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.7 Hz).

実施例 1 (8)

6-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

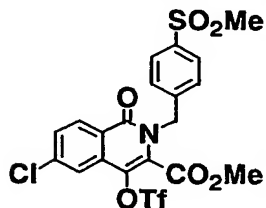


本化合物は実施例 1 (6) に示す方法に従い、6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルを用いて合成した。無色結晶。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.71 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.54 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 1 (9)

6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

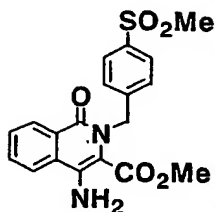


本化合物は実施例 1 (6) に示す方法に従い、6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルを用いて合成した。無色結晶。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 1 (10)

4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

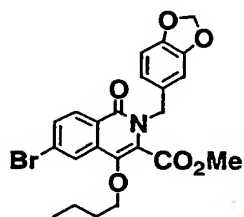


プロモ酢酸メチル(2.47 ml)、トリエチルアミン(8.65 ml)およびTHF(46 ml)の
 混合液に、0℃攪拌下4-(メタンスルホニル)ベンジルアミン(4.6 g)のTHF溶液(46
 ml)を滴下し、1時間攪拌した。室温にて更に3時間攪拌した後、溶媒を減圧下に除
 去した。残留物を酢酸エチル及び水にて分液し、有機層を硫酸マグネシウムにて
 乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。次いで、本品、2-シアノ安息香酸(2.63 g)及び
 アセトニトリル(46 ml)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カ
 ルボジイミド塩酸塩(5.14 g)及び4-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
 (3.56 g)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した後、残留物を
 酢酸エチルにて希釈し、1規定塩酸及び飽和重曹水により順次分液、乾燥後、濃縮
 乾固した。次いで、本品をメタノール(41 ml)に溶解し、室温攪拌下、28%ナトリ
 ウムメトキシド/メタノール溶液(4.1 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を
 濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1規定塩酸により分液し、有機層を乾燥後濃縮し
 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、ジエ
 チルエーテル/酢酸エチルより再結晶することにより、黄色結晶の表題化合物(2.2
 g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.43 (2H, s), 5.67 (2H, s),
 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.68-7.88 (3H, m), 7.86 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.54
 (1H, d, J = 8.4 Hz). MS (ESI⁺): 387 (M+H).

実施例 1 (11)

2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-プロモ-4-ブトキシ-1-オキソ
 -1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

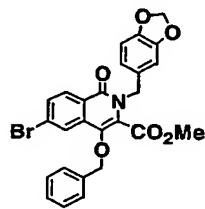


2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-6-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-オキ
 ソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(200 mg)、トリフェ
 ニルホスフィン (160 mg)、n-ブタノール(55 μ l)のTHF溶液(4 ml)に、室温攪拌
 5 下、アゾジカルボン酸ジエチル/トルエン溶液(40%、270 μ l)を加え、室温で1時
 間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製し、無色
 結晶の表題化合物 (72 mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.5
 Hz), 1.43-1.58 (2H, m), 1.69-1.81 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.92 (2H, d, J =
 6.3 Hz), 5.23 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.66-6.75 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.89
 10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.7 Hz). MS (ESI⁺) : 488.0 (M⁺H),
 490.0.

実施例 2 - 1 2 の化合物は、実施例 1 (1 1) に示す方法に従い、2-(ベンゾ[1,3]
 ジオキソール-5-イルメチル)-6-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイ
 15 ソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル及び対応するアルコールを用いて合成
 した。

実施例 2

2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-4-ベンジルオキシ-6-ブロモ-1-オ
 20 キソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

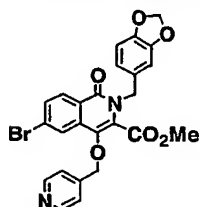


無色粉末(収率67%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.69 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.66-6.75 (3H, m), 7.33-7.46 (5H, m), 7.69 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8.4 Hz). MS (ESI+): 522.1 (M+H), 524.1.

5

実施例 3

2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-ブロモ-1-オキソ-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩



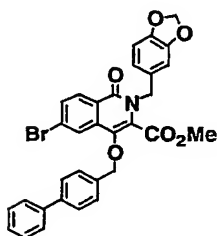
10

ベージュ色粉末(収率42%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.67 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.64-6.76 (3H, m), 7.70-7.80 (4H, m), 8.37 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.84 (1H, d, J = 6.6 Hz). MS (ESI+): 523.1 (M+H), 525.1.

15

実施例 4

2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-4-(ビフェニル-4-イルメトキシ)-6-ブロモ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



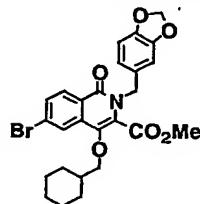
20

黄色結晶(収率41%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.73 (3H, s), 5.02 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.67-6.77 (3H, m), 7.33-7.52 (5H, m), 7.58-7.67 (4H, m);

7.69 (1H, dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). MS (ESI⁺): 598.1 (M+H), 600.1.

実施例 5

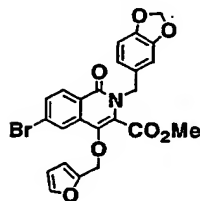
- 5 2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-ブロモ-4-シクロヘキシルメトキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



- 10 淡黄色油状物(収率44%)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.02-1.42 (5H, m), 1.66-2.18 (6H, m), 3.71 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 5.23 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.65-6.75 (3H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 8.7$ Hz). MS (ESI⁺): 528.1 (M+H), 530.1.

実施例 6

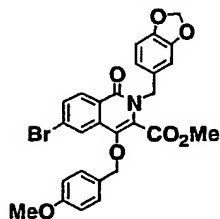
- 15 2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-ブロモ-4-(フラン-2-イルメトキシ)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



- 20 淡黄色結晶(収率42%)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.81 (3H, m), 4.91 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.35-6.39 (2H, m), 6.66-6.75 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.7$ Hz). MS (ESI⁺): 512.0, (M+H), 514.0.

実施例 7

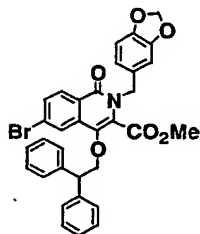
2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-ブロモ-4-(4-メトキシベンジル
オキシ)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



無色結晶(収率53%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.73 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.90 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.66-6.75 (3H, m), 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz). MS (ESI⁺): 552.0 (M+H), 554.0.

実施例 8

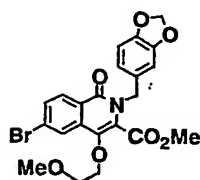
2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-ブロモ-4-(2,2-ジフェニルエトキシ)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



淡黄色結晶(収率12%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.58 (3H, s), 4.40-4.50 (3H, m), 5.20 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.63-6.74 (3H, m), 7.22-7.42 (11H, m), 7.63 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz). MS (ESI⁺): 612.1 (M+H), 614.1.

実施例 9

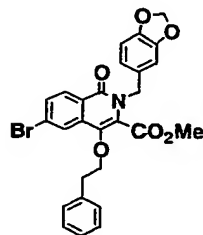
2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-ブロモ-4-(2-メトキシエトキシ)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



淡黄色結晶(収率44%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.47 (3H, s), 3.64-3.70 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.99-4.05 (2H, m), 5.24 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.66-6.75 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.7 Hz). MS (ESI⁺): 490.0 (M+H), 492.0.

実施例 10

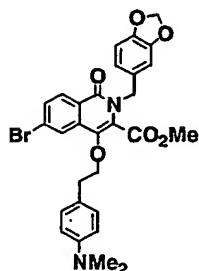
2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-ブロモ-1-オキソ-4-フェネチル
オキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



無色結晶(収率53%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.06 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.59 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.3 Hz), 5.20 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.63-6.73 (3H, m), 7.23-7.39 (5H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.4 Hz). MS (ESI⁺): 536.1 (M+H), 538.1.

実施例 11

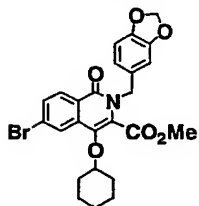
2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-ブロモ-4-[2-(4-ジメチルアミノ
フェニル)エトキシ]-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル
エステル トリフルオロ酢酸塩



茶色油状物(59%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.23 (6H, s), 3.68 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.0 Hz), 5.20 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.63–6.75 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz). MS (ESI⁺): 579.1 (M+H), 581.1.

実施例 1 2

2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-6-ブromo-4-シクロヘキシルオキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

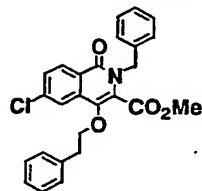


淡黄色結晶(収率45%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.12–1.62 (6H, m), 1.70–1.85 (2H, m), 1.90–2.03 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.84 (1H, m), 5.27 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.62–6.74 (3H, m); 7.68 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.7 Hz). MS (ESI⁺): 514.1 (M+H), 516.1.

実施例 1 3 – 1 5 の化合物は、実施例 1 (1 1) に示す方法に従い、2-ベンジル-6-クロロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル及び対応するアルコールを用いて合成した。

実施例 1 3

2-ベンジル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェネチルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

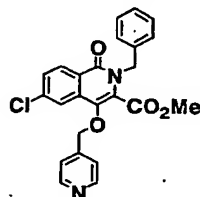


黄色油状物(収率30%)。MS (ESI+): 448.1 (M+H), 450.1.

5

実施例 14

2-ベンジル-6-クロロ-1-オキソ-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

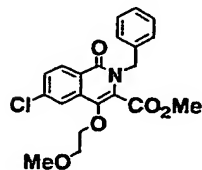


10 黄色結晶(収率17%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.57 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.16–7.37 (7H, m), 7.56 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.65 (2H, d, J = 6.0 Hz). MS (ESI+): 435.1 (M+H), 437.1.

15

実施例 15

2-ベンジル-6-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

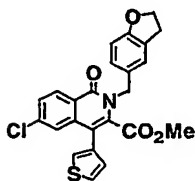


黄色結晶(収率10%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.46 (3H, s), 3.63–3.70 (2H, m), 3.72

(3H, s), 4.04–4.10 (2H, m), 5.35 (2H, m), 7.17–7.33 (5H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 0.6, 2.1$ Hz), 8.41 (1H, dd, $J = 0.6, 8.7$ Hz). MS (ESI⁺): 402.1 (M+H), 404.1.

5 実施例 16

6-クロロ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチル)-1-オキソ-4-(チオフェン-3-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

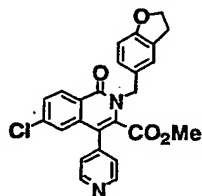


ジムロート付のナスフラスコに入った6-クロロ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン
 10 -5-イルメチル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒド
 ロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(175 mg)、炭酸ナトリウム(96 mg)、
 3-チオフェンボロン酸(52 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム
 (0)(12 mg)、トルエン(2.0 ml)、水(0.4 ml)及びエタノール(0.4 ml)の混合物を、
 真空ラインで脱気した後アルゴンにより置換し、80℃で12時間攪拌した。反応液
 15 を冷却後、反応液を水及び酢酸エチルにより分液し、有機層を硫酸マグネシウム
 により乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (ヘキサン/酢酸エチル=6/1)にて精製し、無色粉末の表題化合物(120 mg)を得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.14 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.53 (2H, t, J
 = 8.7 Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 7.07
 20 (1H, dd, $J = 1.5, 4.8$ Hz), 7.26–7.33 (4H, m), 7.28 (1H, m), 7.44 (1H, dd,
 $J = 3.0, 4.8$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz), 8.47 (1H, dd, $J = 0.3,$
 8.4 Hz). MS (ESI⁺): 452.1 (M+H), 454.1.

25 実施例 17

6-クロロ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチル)-1-オキソ-4-(ピリジン

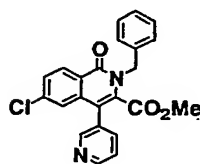
-4-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



本化合物は実施例 16 に示す方法に従い、6-クロロ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフ
 ラン-5-イルメチル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジ
 5 ヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル及び4-ピリジルボロン酸を用
 いて合成した。無色結晶（収率20%）。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.15 (2H, t, J = 8.7
 Hz), 3.30 (3H, s), 4.54 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.35 (2H, s), 6.68 (1H, d,
 J = 8.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.14
 (1H, m), 7.24 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 8.51 (1H,
 10 d, J = 9.0 Hz), 8.72 (2H, d, J = 6.0 Hz). MS (ESI⁺): 447.1 (M+H), 449.0.

実施例 18

2-ベンジル-6-クロロ-1-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリ
 ン-3-カルボン酸 メチルエステル

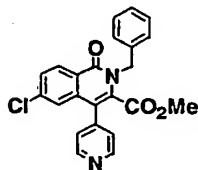


15

本化合物は実施例 16 に示す方法に従い、2-ベンジル-6-クロロ-1-オキソ-4-
 トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸
 メチルエステル及びジエチル 3-ピリジルボランを用いて合成した。無色粉末（収
 率9%）。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.24 (3H, s), 5.44 (2H, s), 7.09 (1H, m), 7.21-7.34
 20 (5H, m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.64 (1H, dt, J =
 2.1, 7.8 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 0.3, 8.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.5 Hz),
 8.69 (1H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz). MS (ESI⁺): 405.0 (M+H), 407.0.

実施例 19

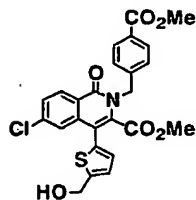
2-ベンジル-6-クロロ-1-オキソ-4-(ピリジン-4-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



本化合物は実施例 16 に示す方法に従い、2-ベンジル-6-クロロ-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル及び4-ピリジルボロン酸を用いて合成した。黄色粉末(収率23%)。
¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.22 (3H, s), 5.44 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.20-7.34 (7H, m), 7.54 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.72 (2H, d, J = 6.0 Hz). MS (ESI⁺): 405.0 (M+H), 407.0

実施例 20

6-クロロ-4-(5-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



ジムロート付のナスフラスコに入った6-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-4-(5-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(180 mg)、炭酸ナトリウム(71 mg)、5-ホルミル-2-チオフェンボロン酸(63 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(19 mg)、トルエン(2.0 ml)、水(0.4 ml)及びエタノール(0.4 ml)の混合物を、真空ラインで脱気した後アルゴンにより置換し、80℃で12時間攪拌した。

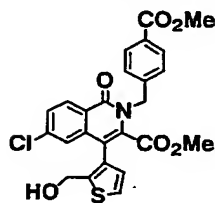
反応液を冷却後、反応液を水及び酢酸エチルにより分液し、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を中圧分取LC(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1)にて精製し、黄色油状の6-クロロ-4-(5-ホルミルチオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(90 mg)を得た。

次いで、本品のメタノール(1.0 ml)溶液に、0℃攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(3.4 mg)を加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を1規定塩酸及び酢酸エチルにて分液し、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧濃縮した。残渣を中圧分取LC(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1)にて精製し、無色粉末の表題化合物(50 mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.08 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.73 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.87 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.41 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.99 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.7 Hz). MS (ESI⁺): 498 (M+H), 500.

実施例 21

6-クロロ-4-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-3-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



20

本化合物は、実施例 20 に示す方法に従い、6-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル及び2-ホルミル-3-チオフェンボロン酸を用いて合成した。無色粉末(収率24%)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.35 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.34 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.26

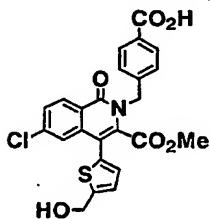
25

(1H, d, $J = 15.6$ Hz), 5.53 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). MS (ESI⁺): 498 (M+H), 500.

5

実施例 2 2

2-(4-カルボキシベンジル)-6-クロロ-4-(5-ヒドロキシメチルチオフエン-2-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



10

6-クロロ-4-(5-ヒドロキシメチルチオフエン-2-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (50 mg) のメタノール (4.0 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム (250 μ l) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸により pH3 に調整した後、減圧下に濃縮した。残留物を水及び酢酸エチルで分液した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=10/1) により精製し、黄色結晶の表題化合物 (44 mg) を得た。

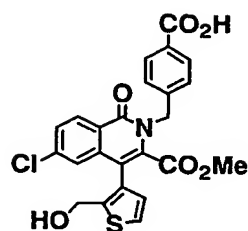
15

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.40 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.00 (1H, dt, $J = 0.6, 3.3$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.47-7.56 (2H, m), 8.04 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J = 0.6, 8.4$ Hz). MS (ESI⁺): 484 (M+H), 486.

20

実施例 2 3

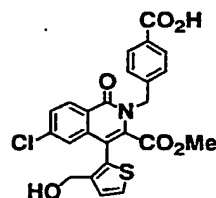
2-(4-カルボキシベンジル)-6-クロロ-4-(2-ヒドロキシメチルチオフエン-3-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



本化合物は、実施例 2 2 に示す方法に従い、6-クロロ-4-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-3-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルを用いて合成した。淡黄色粉末(収率100%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.36 (3H, s), 4.55 (2H, s), 5.26 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.53 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.4 Hz). MS (ESI+): 484 (M+H), 486.

実施例 2 4

2-(4-カルボキシベンジル)-6-クロロ-4-(3-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル エステル



ジムロート付のナスフラスコに入った6-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(180 mg)、炭酸ナトリウム(71 mg)、3-ホルミル-2-チオフェンボロン酸(63 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(19 mg)、トルエン(2.0 ml)、水(0.4 ml)及びエタノール(0.4 ml)の混合物を、真空ラインで脱気した後アルゴンにより置換し、80℃で12時間攪拌した。反応液を冷却後、反応液を水及び酢酸エチルにより分液し、有機層を硫酸マグネ

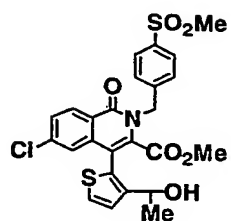
シウムにより乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を中圧分取LC(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1)にて精製し、黄色油状の6-クロロ-4-(3-ホルミルチオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(40 mg)を得た。

5 本品のメタノール(1.0 ml)溶液に、0℃攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(3 mg)を加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を1規定塩酸及び酢酸エチルにて分液し、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥した後濃縮した。残渣を中圧分取LC(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1)にて精製し、無色粉末の6-クロロ-4-(3-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(22 mg)を得た。次いで、本品のメタノール(2.0 ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム(110 μ l)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸によりpH3に調整した後、減圧下に濃縮した。残留物を水及び酢酸エチルで分液した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/1)により精製し、淡黄色結晶の表題化合物(17 mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.42 (3H, s), 4.35 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.43 (1H, d, J = 12.6 Hz), 5.30 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.46 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.18 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.4 Hz). MS (ESI+): 484 (M+H), 486.

実施例 25

6-クロロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル]-2-(4-メタンズルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



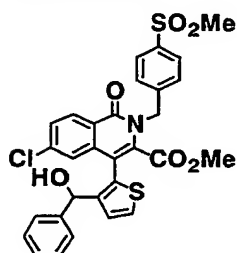
ジムロート付のナスフラスコに入った6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジ
 ル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリ
 ン-3-カルボン酸 メチルエステル(2.0 g)、炭酸ナトリウム(765 mg)、3-ホルミル
 5 -2-チオフェンボロン酸(675 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウ
 ム(0)(208 mg)、トルエン(20 ml)、水(4 ml)及びエタノール(4 ml)の混合物を、
 真空ラインで脱気した後アルゴンにより置換し、80℃で12時間攪拌した。反応液
 を冷却後、反応液を水及び酢酸エチルにより分液し、有機層を硫酸マグネシウム
 により乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を中圧分取LC(ヘキサン/酢酸エチル=4/1
 10 ~1/1)にて精製し、淡黄色粉末の6-クロロ-4-(3-ホルミルチオフェン-2-イ
 ル)-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-
 カルボン酸 メチルエステル(140 mg)を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s),
 3.42 (3H, s), 5.35 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.42 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.18
 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.50-7.62 (3H, m), 7.90 (2H,
 15 d, J = 8.1 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 0.6, 8.7 Hz), 9.62 (1H, s).

本品(62 mg)のTHF溶液(2 ml)に、メチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1mol/l,
 240μl)を室温で加え、1時間攪拌した。反応終了後、反応液に1規定塩酸を加え、
 酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で濃
 縮した。残留物を中圧分取LC(ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/4)にて精製し、淡黄
 20 色粉末の表題化合物(22 mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.52 (1H, s), 3.03 (3H, s),
 3.49 (3H, s), 4.59 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.44 (1H, d, J =
 16.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.40-7.50
 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.41
 25 (1H, d, J = 8.7 Hz). MS (ESI⁺): 514 (M-H₂O), 516.

実施例 2 6

6-クロロ-4-[3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]チオフェン-2-イル]-2-(4-メタン
スルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチ
ルエステル

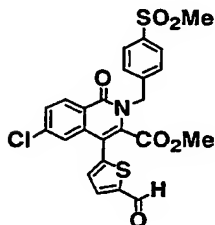


本化合物は、実施例 2 5 に示す方法に従い、6-クロロ-2-(4-メタンスルホニル
ベンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソ
キノリン-3-カルボン酸 メチルエステル及びフェニルマグネシウムブロミドを用
いて合成した。淡黄色粉末(収率45%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.91 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.04 (3H, s), 3.55 (3H, s),
5.25 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 2.6$
Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.12-7.27 (5H, m), 7.42 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.46-7.56
(3H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 8.8$ Hz). MS (ESI $^+$):
576 (M+H), 578.

実施例 2 7

6-クロロ-4-(5-ホルミルチオフェン-2-イル)-2-(4-メタンスルホニルベンジ
ル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

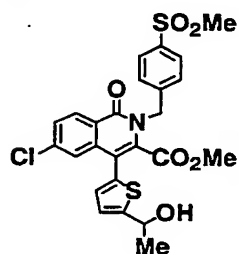


本化合物は実施例16に示す方法により、6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル及び5-ホルミル-2-チオフェンボロン酸を用いて合成した。茶色粉末(収率68%)。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s), 3.44 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.95 (1H, s). MS (ESI+): 516 (M+H), 518.

10 実施例 28

6-クロロ-4-[5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル]-2-(4-メタンズルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

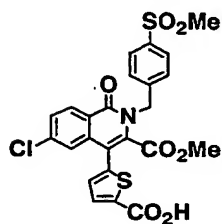


- 15 6-クロロ-4-(5-ホルミルチオフェン-2-イル)-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (90 mg) のTHF溶液(3.6 ml)に、メチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1mol/l, 348 μ l)を室温で加え、1時間攪拌した。反応終了後、反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で濃縮した。
- 20 残留物を中間分取LC(ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/4)にて精製し、無色結晶の表題化合物(59 mg)を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.05 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.02 (3H, s), 3.44 (3H, s), 5.16 (1H, m), 5.37 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.44-7.56 (4H, m), 7.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). MS (ESI+): 532 (M+H),

534.

実施例 29

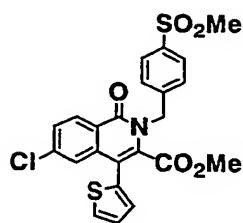
4-(5-カルボキシチオフエン-2-イル)-6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジ
 5 ル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



6-クロロ-4-(5-ホルミルチオフエン-2-イル)-2-(4-メタンスルホニルベンジ
 ル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (90 mg)、
 リン酸二水素ナトリウム (21 mg)、2-メチル-2-ブテン (83 μ l)、THF (2.0 ml)、ブ
 10 タノール (1.0 ml) 及び水 (2.0 ml) の混合物に、0℃ 攪拌下、亜塩素酸ナトリウム (59
 mg) を加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を1規定塩酸及び酢酸
 エチルにて分液した後、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、濃縮した。残
 留物を酢酸エチルにて洗浄、乾燥し、淡黄色粉末の表題化合物 (53 mg) を得た。¹H
 NMR (CDCl₃) δ : 3.03 (3H, s), 3.46 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.09 (1H, d, J
 15 = 3.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.56 (1H,
 dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.86-7.94 (3H, m), 8.44 (1H, d, J = 8.1 Hz). MS (ESI⁺):
 532 (M+H), 534.

実施例 30

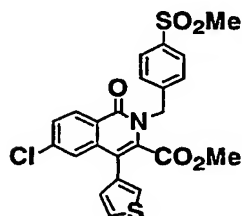
20 6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-(チオフエン-2-イ
 ル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



本化合物は、実施例16に示す方法により、6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベン
ンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノ
リン-3-カルボン酸 メチルエステル及び2-チオフェンボロン酸を用いて合成し
た。ページ粉末(収率32%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (3H, s), 3.41 (3H, s),
5.38 (2H, s), 7.03-7.15 (2H, m), 7.42-7.55 (5H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.1
Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.4 Hz). MS (ESI⁺): 488 (M+H), 490.

実施例 3 1

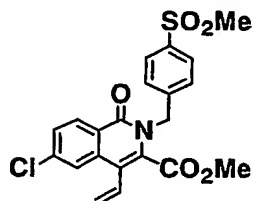
6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンンジル)-1-オキソ-4-(チオフェン-3-イ
ル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



本化合物は、実施例16に示す方法により、6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベ
ンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノ
リン-3-カルボン酸 メチルエステル及び3-チオフェンボロン酸を用いて合成し
た。無色結晶(収率78%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.07 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.39
(2H, br), 7.09 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 1.2, 3.0 Hz),
7.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.44-7.50 (3H, m), 7.52 (1H, dd, J = 2.1, 8.7
Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.7 Hz). MS (ESI⁺): 488
(M+H), 490.

実施例 3 2

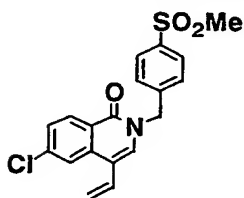
6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-ビニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (100 mg)、塩化リチウム (23 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (3 mg)、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (4 mg)、ビニルトリブチル錫 (55 μ l) を DMF (4.9 ml) に溶解し、窒素雰囲気下 90℃ にて 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、系内に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、淡黄粉末の表題化合物 (5 mg) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.48 (1H, dd, $J = 1.5, 17.4$ Hz), 5.60 (1H, dd, $J = 1.5, 11.1$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 11.1, 17.4$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). MS (ESI+): 432 (M+H), 434.

実施例 3 3

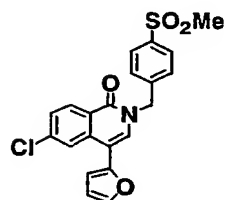
6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-4-ビニル-2H-イソキノリン-1-オン



本化合物は、実施例 3 2 の反応において副生成物として得た。無色粉末(収率 33%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (3H, s), 5.29 (2H, s), 5.37 (1H, dd, J = 1.2, 10.8 Hz), 5.53 (1H, dd, J = 0.6, 17.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 10.8, 17.1 Hz), 7.21 (1H, s), 7.46-7.54 (3H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.7 Hz). MS (ESI+): 374 (M+H), 376.

実施例 3 4

6-クロロ-4-(フラン-2-イル)-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-2H-イソキノリン-1-オン



10

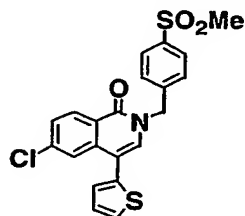
本化合物は、実施例 3 2 に示す方法により、6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル及び2-トリブチル錫フランを用いて合成した。黄色粉末(収率47%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.54 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.48-7.58 (4H, m), 7.88-7.96 (3H, m), 8.43 (1H, d, J = 8.4 Hz). MS (ESI+): 414 (M+H), 416.

15

実施例 3 5

6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-4-(チオフェン-2-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

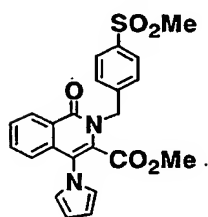
20



本化合物は、実施例 3 2 に示す方法により、6-クロロ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル及び2-トリブチル錫チオフェンを用いて合成した。無色粉末(収率31%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.11-7.18 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 1.5, 5.1 Hz), 7.50 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.7 Hz). MS (ESI+): 430 (M+H), 432.

実施例 3 6

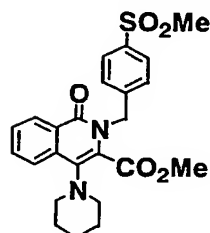
2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-(ピロール-1-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



実施例 1 - (10) で得た4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (0.12 g)、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン (40 μl) 及び酢酸 (1.2 ml) の混合物を1.5時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣を中圧分取LC (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/2) により精製し、無色結晶の表題化合物 (0.11 g) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (3H, s), 3.45 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.31 (2H, t, J = 2.1 Hz), 6.75 (2H, t, J = 2.1 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 1.2, 8.1 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58-7.72 (2H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.48 (1H, m). MS (ESI+): 437 (M+H).

実施例 3 7

2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

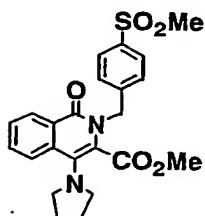


実施例 1 - (10) で得た 4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (0.10 g)、1,5-ジブロモペンタン (44 μ l) 及び DMF (2.0ml) の混合物に水素化ナトリウム (33mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣を中圧分取 LC (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) により精製し、黄色粉末の表題化合物 (37 mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.44-1.80 (6H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.22-3.34 (2H, m), 3.77 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.83-7.93 (3H, m), 8.46 (1H, dd, J = 0.6, 8.1 Hz).

実施例 38-41 は、実施例 37 に示す方法と同様の方法に従い合成した。

実施例 38

2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

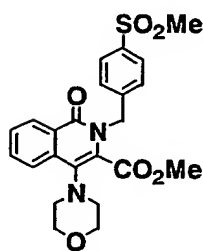


黄色粉末(収率15%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.94-2.12 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.18-3.28 (4H, m), 3.73 (3H, s), 5.24 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50-7.63 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 0.9, 8.1$ Hz).

5

実施例 39

2-(4-メタンスルホニルベンジル)-4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

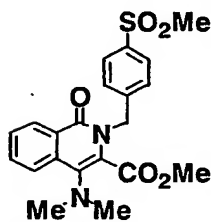


10 黄色結晶(収率15%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.84-2.94 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.44-3.68 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.89 (2H, dt, $J = 3.6, 10.8$ Hz), 5.25 (2H, s), 7.46 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.57 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.84-7.96 (3H, m), 8.48 (1H, dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz).

15

実施例 40

4-ジメチルアミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

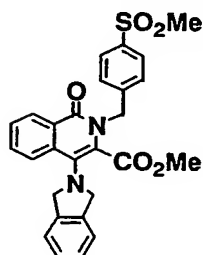


20 無色結晶(収率23%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.88 (6H, s), 3.01 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (1H, m), 7.72 (1H, m),

7.78-7.90 (3H, m), 8.47 (1H, m).

実施例 4 1

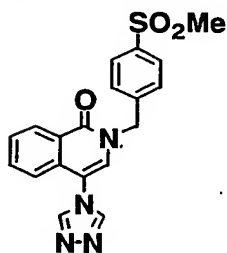
4-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-
オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



淡黄色粉末(収率21%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.64 (4H, s), 5.28 (2H, s), 7.23-7.36 (5H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.48-7.65 (2H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (1H, m).

実施例 4 2

2-(4-メタンスルホニルベンジル)-4-([1,2,4]トリアゾール-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

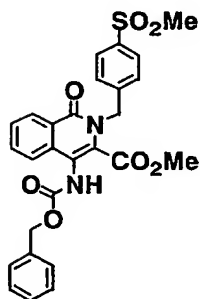


実施例 1 (10) で得た4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (0.15g)、1,2-ビス[(ジメチルアミノ)メチレン]ヒドラジン二塩酸塩 (0.11g) 及びピリジン (3ml) の混合物を48時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を中圧分取LC (酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=4/1) により精製し、茶色粉末の表題化合物 (23mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.04 (3H, s), 5.33 (2H,

s), 7.04 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (1H, m), 7.75 (1H, dt, $J = 1.5, 14.4$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.33 (2H, s), 8.54 (1H, d, $J = 0.9, 7.8$ Hz).

5 実施例 4 3

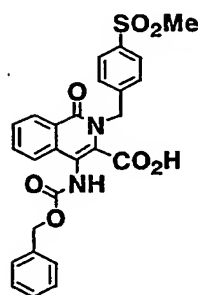
4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ
-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル



実施例 1 (10) で得た 4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ
10 -1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (0.47 g)、ベンジル
オキシカルボニルクロリド (260 μ l)、炭酸カリウム (252mg) 及び THF (5.0ml) の
混合物を 10 時間加熱還流した。反応終了後、反応液をジクロロメタンにて希釈し、
1 規定塩酸にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。
15 残渣を中圧分取 LC (ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/10) により精製し、無色粉末の
表題化合物 (600 mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.02 (3H, s), 3.61 (3H, s),
5.18 (2H, br), 5.39 (2H, s), 7.26-7.48 (5H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
7.59-7.70 (2H, m), 7.76 (1H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.46 (1H, dd,
 $J = 0.6, 8.7$ Hz).

20 実施例 4 4

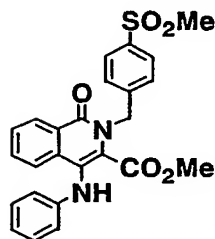
4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ
-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸



実施例 4 3 で得た 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-メタンスルホニル
ベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル
(0.59 g)、水酸化リチウム水和物(238mg)、1,4-ジオキサン(6ml)及び水
(2.0ml)の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液をジクロロメ
タンにて希釈し、1規定塩酸にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、
減圧濃縮し、淡黄色粉末の表題化合物(480 mg)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ :
3.18 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.06-7.50 (7H, m), 7.56-7.70 (2H,
m), 7.78-7.92 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.18 (1H, s).

実施例 4 5

2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-フェニルアミノ-1,2-ジヒドロイ
ソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

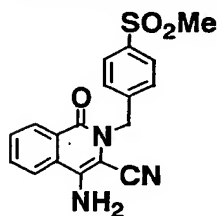


実施例 1 (10) で得た 4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ
-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (0.25 g)、二酢酸ト
リフェニルビスマス (0.43 g)、ビス(2,2-ジメチルプロパン酸)銅(II) (0.25 g)
及びジクロロメタン(12ml)の混合物を、窒素雰囲気下で24時間攪拌した。反応終
了後、反応液を1規定塩酸及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥

後、減圧濃縮した。残渣を中圧分取LC（ヘキサン/酢酸エチル=1/1～1/4）にて精製し、無色結晶の表題化合物（260 mg）を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.40 (2H, s), 5.64 (1H, s), 6.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.82 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.15 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54-7.72 (3H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 2.1, 7.5 Hz).

実施例 4 6

4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボニトリル



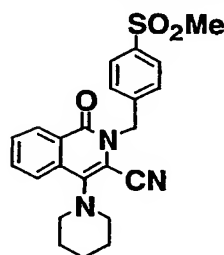
4-(メタンスルホニル)ベンジルアミン塩酸塩(10.3 g)、炭酸カリウム(16.1 g)およびDMF(100 ml)の混合液に、0℃攪拌下プロモアセトニトリル(3.4 ml)を滴下し、室温にて1時間攪拌した。不溶物を濾過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=10/1)にて精製し、無色結晶の(4-メタンスルホニルベンジルアミノ)アセトニトリル(5.6 g)を得た。

本品、2-シアノ安息香酸(3.86 g)及びアセトニトリル(56 ml)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(7.2 g)及び4-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(5.0 g)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水にて順次洗浄、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1～酢酸エチル)にて精製し、無色油状の2-シアノ-N-シアノメチル-N-(4-メタンスルホニルベンジル)ベンズアミド(3.9 g)を得た。

次いで、本品をメタノール(78 ml)に溶解し、室温攪拌下、28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液(4.3 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1規定塩酸により分液し、有機層を乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)にて精製し、
 5 淡黄色結晶の表題化合物(3.0 g)を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.45 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65-7.88 (3H, m); 7.90 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz).

実施例 47

10 2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-(4-ピペリジン-1-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボニトリル



本化合物は実施例 37 に示す方法に従い、4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボニトリル及び1,5-ジプロモペンタンを用いて合成した。淡黄色結晶(収率35%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.86 (6H, m), 3.03 (3H, s), 3.10-3.34 (4H, m), 5.50 (2H, s), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, m), 7.79 (1H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 0.6, 8.1 Hz).

20 製剤例 1

本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する JNK 阻害剤(例、慢性または急性心不全、心肥大、心筋梗塞予後、心筋炎、慢性関節リュウマチ、変形性関節炎、炎症性腸疾患、喘息、虚血再灌流障害、臓器不全、脳卒中、脳血管障害の治療剤など)は、例えば次のような処方によって

製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

5 1. カプセル剤

- | | |
|-------------------|------|
| (1) 実施例21で得られた化合物 | 40mg |
| (2) ラクトース | 70mg |
| (3) 微結晶セルロース | 9mg |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 1mg |

10 1カプセル 120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. カプセル剤

- | | |
|-------------------|------|
| (1) 実施例24で得られた化合物 | 40mg |
| 15 (2) ラクトース | 70mg |
| (3) 微結晶セルロース | 9mg |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 1mg |

1カプセル 120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これ
20 に残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

3. カプセル剤

- | | |
|--------------------------|------|
| (1) 実施例37で得られた化合物 | 40mg |
| (2) ラクトース | 70mg |
| (3) 微結晶セルロース | 9mg |
| 25 (4) ステアリン酸マグネシウム | 1mg |

1カプセル 120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これ
に残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

4. 錠剤

- (1) 実施例21で得られた化合物 40 mg
(2) ラクトース 58 mg
(3) コーンスターチ 18 mg
5 (4) 微結晶セルロース 3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

10

5. 錠剤

- (1) 実施例24で得られた化合物 40 mg
(2) ラクトース 58 mg
(3) コーンスターチ 18 mg
(4) 微結晶セルロース 3.5 mg
15 (5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

6. 錠剤

- 20 (1) 実施例37で得られた化合物 40 mg
(2) ラクトース 58 mg
(3) コーンスターチ 18 mg
(4) 微結晶セルロース 3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

25

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

製剤例 2

1. 日局注射用蒸留水 50 ml に実施例21で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

2. 日局注射用蒸留水 50 ml に実施例24で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

3. 日局注射用蒸留水 50 ml に実施例37で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

実験例 1

以下の実験例に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatisら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

(1) ヒト JNK1 遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト JNK1 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Derijard, B. らが報告 (Cell, 76, 1025-1037 (1994)) している JNK1 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

JNK1-U:

5' -ACAACTCGAGATAACATATGGCTCATCATCATCATCATAGCAGAAGCAAGCGTGACAAC -3'

(配列番号: 1)

JNK1-L:

5' - TCCCGGGTACCTCACTGCTGCACCTGTGCTAA -3'

(配列番号: 2)

を用いたPCR法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start法で行った。
下層混液として、10 x LA PCR Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 3 μ l、12.5
5 μ M プライマー溶液各 2.5 μ l、25mM $MgCl_2$ 溶液2 μ l、滅菌蒸留水 8 μ lを混合
した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓cDNA(1 ng/ml)を1 μ l、10 x LA
PCR Buffer 3 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 5 μ l、25mM $MgCl_2$ 溶液3 μ l、TaKaRa LA
Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 μ l、滅菌蒸留水 17.5 μ lを混合した。調製
した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70℃ で 5分間、
水中で5分間処理後、上層混液を加え PCRの反応液を調製した。反応液の入ったチ
10 ューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2
分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを 35 回繰り返した
後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、
JNK1遺伝子を含む1.2 kbのDNA断片をゲルから回収した後、制限酵素KpnI, XhoI
消化し、プラスミドpFASTBAC1 (GIBCO BRL) の4.8kb XhoI-KpnI断片へ挿入したプ
15 ラスミドpFBJNK1を作製した。プラスミドpFBJNK1とBAC-TO-BAC Baculovirus
Expression System (GIBCO BRL)を用いて組換えバキュロウイルスのウイルススト
ックBAC-HJNK1を調製した。

(2) ヒトMKK7遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK7遺伝子のクローニングは、脾臓cDNA(東洋紡, QUICK-Clone cDNA)を鋳
20 型とし、Foltz, I. N. らが報告 (J. Biol. Chem., 273(15), 9344-9351 (1998)) してい
るMKK7遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

MKK7-U:

5' - ACCAGAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATGCGGCGTCCTCCCTGGAACAG-3'

(配列番号: 3)

25 MKK7-L:

5' - ACCCTCTAGACAAGCAGCTACCTGAAGAAGG -3'

(配列番号: 4)

を用いたPCR法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start法で行った。
下層混液として、10 x LA PCR Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 3 μ l、12.5 μ M
プライマー溶液各 2.5 μ l、25mM MgCl₂溶液2 μ l、滅菌蒸留水 8 μ lを混合した。
上層混液としては、鋳型としてヒト腭臓cDNA(1 ng/ml)を1 μ l、10 x LA PCR Buffer
5 3 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 5 μ l、25mM MgCl₂溶液3 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase
(宝酒造) 0.5 μ l、滅菌蒸留水 17.5 μ lを混合した。調製した下層混液に
AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70℃ で 5分間、氷中で5分間処
理後、上層混液を加え PCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサー
マルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。
10 さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72℃で8
分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、MKK7遺伝子を
含む1.3 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (ノバジェン) に挿
入し、プラスミドpHMKK7を得た。

Wang, Y. らが報告(J. Biol. Chem., 273 (10), 5423-5426, 1998) している構成的活性型
15 MKK7 (271番目のSerをAsp、275番目のThrをAsp) を作製するためにプライマーセ
ット

CAM7-U:

5' - GGCCGCCTGGTGGACGACAAAGCCAAGGACCGGAGCGCCGGCTG-3'

(配列番号: 5)

20 CAM7-L:

5' - CAGCCGGCGCTCCGGTCCTTGGCTTTGTCGTCCACCAGGCGGCC -3'

(配列番号: 6)

を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene)により変異
を導入し、pcaMKK7を得た。

25 プラスミドpFASTBAC1 (GIBCO BRL)の4.8kb EcoRI-XbaI断片と上記プラスミド
pcaMKK7の1.3kb EcoRI-XbaI断片を連結し、プラスミドpFBcaMKK7を作製した。
プラスミドpFBcaMKK7とBAC-T0-BAC Baculovirus Expression System (GIBCO BRL)
を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-caMKK7を調製した。

(3) ヒトcJUN遺伝子のクローニング

ヒトcJUN遺伝子のクローニングは、骨格筋cDNA(東洋紡, QUICK-Clone cDNA)を
鋳型とし、Hattori, K. らが報告 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 85(23),
9148-9152 (1988)) しているcJUN遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマー
5 セット

cJUN-U:

5' - AAAAGAATTCATGACTGCAAAGATGGAACGACC-3'

(配列番号: 7)

cJUN-L:

10 5' - AAAAGCGGCCGCTCACAGGCGCTCCAGCTCGGGCGACGC -3'

(配列番号: 8)

を用いたPCR法によりcJUNのN末79アミノ酸をコードする遺伝子の増幅を行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start法で行った。
下層混液として、10 x Pyrobest PCR Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 3 μ l、
15 12.5 μ M プライマー溶液各 2.5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ lを混合した。上層混液
としては、鋳型としてヒト骨格筋cDNA(1 ng/ml)を1 μ l、10 x Pyrobest PCR Buffer
3 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 2 μ l、TaKaRa Pyrobest DNA polymerase (宝酒造)
0.5 μ l、滅菌蒸留水 24.5 μ lを混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR
Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70℃ で 5分間、氷中で5分間処理後、上層混
20 液を加え PCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイク
ラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃
で15秒間、68℃で30秒間のサイクルを 35 回繰り返した後、72℃で8分間処理した。
得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、cJUN遺伝子を含む240bpのDNA
断片をゲルから回収した後、制限酵素EcoRI, NotI消化し、プラスミドpGEX6P-1
25 (アマシャム・ファルマシア社)の4.9kb EcoRI-NotI断片へ挿入したプラスミド
pGEJUNを作製した。

(4) 活性型JNK1の調製

Sf-21細胞を 1×10^6 cells/mlとなるように10%牛胎児血清を含む100ml Sf-900

II SFM培地(GIBCOBRL)に播種した後、27℃で24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HJNK1とBAC-caMKK7をそれぞれ0.2ml添加した後、さらに60時間培養した。培養液から遠心分離(3000rpm、10min)により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10ml Lysis buffer (25mM HEPES (pH 7.5), 1% TritonX, 130mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM DTT, 25mM β -glycerophosphate, 20 μ M leupeptin, 1mM APMSF, 1mM Sodium orthovanadate) に懸濁した後、ホモジナイザー(POLYTRON)で20000rpm、30秒間処理を4回行うことで細胞を破碎した。遠心分離(40000rpm、45分間)して得た上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel (シグマ社)を用いて、活性型JNK1を精製した。

(5) 組換え型cJUNの調製

プラスミドpGEJUNを大腸菌JM109(東洋紡)へ形質転換して得られたアンピシリン耐性株pGEJUN/JM109を作製した。pGEJUN/JM109株を50 μ g/mlアンピシリンを含む150mlのLB培地(10g/lトリプトン、5g/lイーストエキストラクト、10g/l 塩化ナトリウム)で一晩、200rpm、37℃で培養した。培養液15mlを新鮮なLB培地150mlに添加し、37℃2時間200rpmで培養し、1mM IPTG (和光純薬)を添加してさらに6時間培養した。培養液を8000rpmで10分間遠心して菌体を回収し、PBSで洗浄後、菌体を-80℃で凍結させた。20mlのLysis buffer (B-PER bacterial protein extraction reagent (ピアス)、Protease inhibitor Complete (ペーリンガー))に懸濁した後、室温で10分間振盪した。遠心分離(14000rpm、15分間、4℃)を行い、その上清をRedipack GST Purification Module (アマシャム・ファルマシア社)を用いてGST-cJUN融合蛋白質を精製した。

(6) JNK阻害活性の測定

50ng 活性型JNK1と1 μ g cJUNを含む37.5 μ l反応溶液(25mM HEPES (pH 7.5)、10 mM酢酸マグネシウム)にDMSOに溶解した供試化合物を2.5 μ l添加した後、30℃で5分間保温した。ATP溶液(2.5 μ M ATP、0.01 μ Ci [γ -³²P]ATP)を10 μ l添加することにより反応を開始した。30℃で60分間反応させた後、20%TCA溶液を50 μ l添加することで反応を停止した。反応溶液を0℃、20分間放置した後、セルハーベスター(パッカーダジャパン)を用いて、GF/C filter(パッカーダジャパン)に

酸不溶画分をトランスファーし、250mMリン酸で洗浄した。45℃で60分間乾燥させた後、Microscint 0 (パッカードジャパン) を40 μ l 添加し、トップカウント (パッカードジャパン) で放射活性を測定した。 32 P の酸不溶画分への取り込みを50% 阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC_{50} 値) をPRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。

実験例 2

TNF α 産生阻害活性の測定

1% 非働化牛胎児血清と10mM HEPES (pH7.5) を含むRPMI1640培地 (GIBCO BRL) で培養したTHP-1細胞を96ウェルプレートへ 1×10^5 cells/well となるように播種した後、DMSOに溶解した供試化合物を1 μ l 添加した。

37℃で1時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS (和光純薬) を最終濃度5 μ g/ml となるように添加した。37℃で4時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中のTNF α 濃度をELISAキット (ダイアクロン社) により測定した。TNF α 産生を50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC_{50} 値) をPRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。

実験例 3

LPS投与後のTNF α 測定 (ラット)

(1) 経口投与 :

9-10週齢の雄性Jcl:Wistarラットを用いた。LPS (SIGMA, Derived from E. coli) (生理食塩水に溶解) は5mg/kgで腹腔内投与した。化合物は、0.5%メチルセルロースに懸濁して、LPS投与60分前に行なった。対照群は、同様に0.5%メチルセルロースのみを投与した。LPS投与90分後にペントバルビタール (50mg/kg、腹腔内投与) 麻酔下にて腹部大動脈よりアプロチニン・EDTAを含むシリンジで血液を採取し、3000rpm、4℃で10分間遠心することにより血漿を得た。血漿中のTNF α はELISA Kit (GENZYME) を用いて測定した。

(2) 静脈内投与 :

9-10週齢の雄性Jcl:Wistarラットを用いた。LPS (SIGMA、Derived from E.coli) (生理食塩水に溶解) は5mg/kgで腹腔内投与した。化合物は、DMAA/PEG400 (1:1) に溶解して、LPS投与10分前に行なった。対照群は、同様にDMAA/PEG400 (1:1) のみを投与した。LPS投与90分後にペントバルビタール (50mg/kg、腹腔内投与) 麻酔下にて腹部大動脈よりアプロチニン・EDTAを含むシリンジで血液を採取し、3000rpm、4℃で10分間遠心する事により血漿を得た。血漿中のTNF α はELISA Kit (GENZYME) を用いて測定した。

実験例 4

LPS投与後の心臓リン酸化c-Junの測定 (ラット)

9-10週齢の雄性Jcl:Wistarラットを用いた。LPS (SIGMA、Derived from E.coli) (生理食塩水に溶解) は5mg/kgで腹腔内投与した。化合物は、(1-1) または (1-2) に記載の方法で経口投与または静脈内投与した。LPS投与90分後に心臓を摘出し、氷冷したTBS buffer (50mM Tris-HCl pH7.4、150mM NaCl) 中で心拍を停止させ、左心室を採取した。左心室を、5.0mlの氷冷したLysis buffer (20mM Tris-HCl pH7.4、1% NP40、0.1% SDS、150mM NaCl、1mM EDTA 0.1mg/ml PMSF、0.3TIU aprotinin、1mM sodium orthovanadate) 中でホモジェネートし、12000rpm (15800g)、4℃で30分間遠心後、上清を採取し、これを組織抽出液とした。タンパク量はBradford法 (BIORAD: Protein assay) を用いて測定した。10mgのタンパクを含む組織抽出液に8 μ gの抗c-Jun rabbit polyclonal抗体 (H79: SANTA CRUZ) および20 μ lのProtein A-Agarose (SANTA CRUZ) を加えて、4℃で一晩攪拌した。2500rpm、4℃で5分間遠心し、上清除去後、TBS buffer (50mM Tris-HCl pH7.4、150mM NaCl、0.1mg/ml PMSF、0.3TIU aprotinin、1mM sodium orthovanadate) で3回洗浄し、60 μ lのLaemmli sample buffer (BIORAD) で溶解した。10 μ lのsampleを10%の分離ゲル (BIORAD) にロードし、150Vで60分間電気泳動した。メタノール処理したPVDFメンブレン (BIORAD) にウェット式ブロッティング法を用いて、100V、1時間で、ゲル上のタンパクを転写した。メンブレンをTBS-T (0.05% Tween20) で洗浄後、5% skim milk/TBS-T (ブロッキングバッファー) で1時間、室温にてブロッキングした。

その後、抗リン酸化c-Jun (ser63) mouse monoclonal抗体 (KM-1: SANTA CRUZ ;
 ブロッキングバッファーで250倍に希釈) で、室温にて1.5時間反応させた。メンブ
 レンをTBS-Tで洗浄 (5分間、2回) 後、ブロッキングバッファーで2000倍に希釈し
 たHRP標識-抗mouse IgG二次抗体 (Amersham) で、1時間室温にて反応させ、TBS-T
 5 (5分間、3回) およびTBSで洗浄した。メンブレンを2ml のECL反応液 (ECL Plus :
 Amersham) で5分間反応させた後、X線フィルムに1分間感光し、90秒間現像液に浸
 した後、水洗し、定着液に浸すことでフィルムを現像した。現像したX線フィルム
 をDeskscanIIで取り込んで自動補正し、さらにPhotoshopで自動補正し色調を反転
 させた。目的分子量で見られるバンドの濃さをPhotoshopのヒストグラムで数値化
 10 した。

実験結果

表1にヒトJNK1、p38 α およびERK1の阻害作用を示す。

表1

実施例番号	JNK1	P38 α	ERK1
	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
10	0.100	>10	>10
16	0.054	>10	>10
21	0.025	>10	>10
24	0.028	>10	>10
32	0.058	>10	>10
37	0.046	>10	>10

15 これより、本発明の化合物 (I) またはその塩は優れたJNK特異的阻害活性
 を有することがわかる。

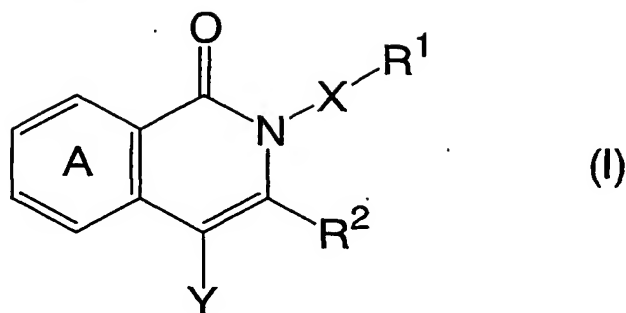
産業上の利用の可能性

20 本発明の化合物 (I) またはその塩は、優れたJNK特異的阻害作用を有し、
 優れた経口吸収性を示すことから、安全かつ有効な医薬としてJNK関連病態ま

たは疾患の予防・治療に有利に用いられる。

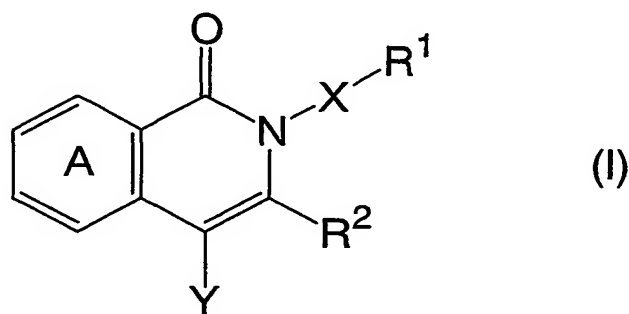
請求の範囲

1. 式 (I)



- 5 〔式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とするJNK阻害剤。
- 10

2. 式 (I)

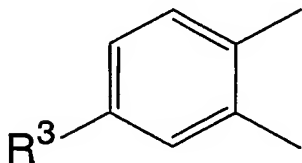


15

- 〔式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、

シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。)で表される化合物(但し、2-ベンジル-6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 エチルエステル、2-ベンジル-4-ブトキシ-6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸 エチルエステル、2-ベンジル-4-ブトキシ-6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸および2-ベンジル-4-ブトキシ-6,7-ジクロロ-3-ヒドロキシメチル-1(2H)-イソキノリンを除く)又はその塩。

3. 環Aが式



[式中、R³は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。]で表されるベンゼン環である請求項2記載の化合物。

4. R³が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアミノ基である請求項3記載の化合物。

5. R³が水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルキル基である請求項3記載の化合物。

6. R¹が置換されていてもよいフェニルである請求項2記載の化合物。

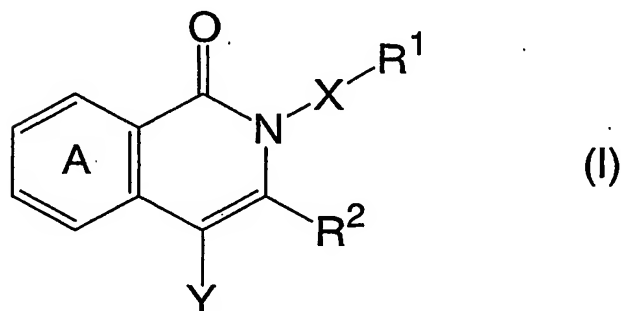
7. Xがメチレンである請求項2記載の化合物。

8. Yが置換されていてもよい非芳香族炭化水素基である請求項2記載の化合物。
9. Yが置換されていてもよい鎖状の炭化水素基である請求項2記載の化合物。
10. Yが置換されていてもよいC₂₋₆アルケニルである請求項2記載の化合物。
11. Yが置換されていてもよい複素環基である請求項2記載の化合物。
- 5 12. Yが置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基である請求項2記載の化合物。
13. Yが置換されていてもよいヒドロキシ基である請求項2記載の化合物。
14. Yが置換されていてもよい炭化水素基で置換されたヒドロキシ基である請求項2記載の化合物。
- 10 15. Yが置換されていてもよいアミノ基である請求項2記載の化合物。
16. Yが環状アミノ基である請求項2記載の化合物。
17. R²がエステル化されていてもよいカルボキシ基または置換されていてもよいカルバモイル基である請求項2記載の化合物。
18. R²が低級アルコキシカルボニルである請求項2記載の化合物。
- 15 19. R²がアシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基である請求項2記載の化合物。
20. 6-クロロ-4-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-3-イル)-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル、2-(4-カルボキシベンジル)-6-クロロ-4-(3-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル エステルもしくは2-(4-メタンスルホニルベンジル)-1-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルまたはそれらの塩。
- 25 21. 請求項2記載の化合物のプロドラッグ。
22. 請求項2または21記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。
23. JNK関連病態または疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。
24. JNK関連病態または疾患が、循環器系疾患、炎症性疾患、神経変性疾患

または糖尿病である請求項 2 3 記載の剤。

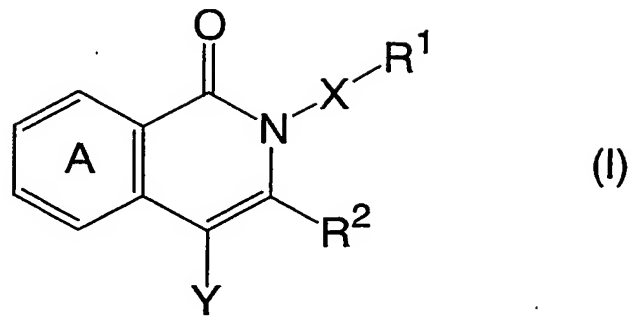
25. 慢性もしくは急性心不全、心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性冠症候群、慢性虚血性心疾患、急性もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮不全、高血圧症とそれに合併した腎症・腎炎、血管内皮機能低下、動脈硬化症、血管形成術後再狭窄の予防・治療剤または心筋梗塞予後の改善剤である請求項 1 記載の剤。

26. 式 (I)



[式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。] で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるJNKの阻害方法。

27. JNK阻害剤の製造のための式 (I)



〔式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基で置換されていてもよい炭化水素基、シアノ基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Yは置換されていてもよい非芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグの使用。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> JNK inhibitor

<130> 3128W00P

<150> JP 2002-366257

<151> 2002-12-18

<160> 8

<210> 1

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer JNK1-U

<400> 1

ACAACGAG ATAACATATG GCTCATCATC ATCATCATCA TAGCAGAAGC AAGCGTGACA 60

AC 62

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer JNK1-L

<400> 2

TCCCGGTAC CTCACTGCTG CACCTGTGCT AA 32

<210> 3

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer MKK7-U

<400> 3

ACCAGAATTC ATAACATATG GCTCATCATC ATCATCATCA TCGGGCGTCC TCCCTGGAAC 60

AG 62

<210> 4

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer MKK7-L

<400> 4

ACCCTCTAGA CAAGCAGCTA CCTGAAGAAG G 31

<210> 5

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer CAM7-U

<400> 5

GGCCGCCTGG TGGACGACAA AGCCAAGGAC CGGAGCGCCG GCTG 44

<210> 6

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer CAM7-L

<400> 6

CAGCCGGCGC TCCGGTCCTT GGCTTTGTCG TCCACCAGGC GGCC 44

<210> 7

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer cJUN-U

<400> 7

AAAAGAATTC ATGACTGCAA AGATGGAAAC GACC

34

<210> 8

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer cJUN-L

<400> 8

AAAAGCGGCC GCTCACAGGC GCTCCAGCTC GGGCGACGC

39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/4725, 31/5377, A61P9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 25/00, 29/00, 43/00, C07D217/26, 401/04, 401/12, 405/04, 405/06, 405/14, 409/04, 409/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/4725, 31/5377, A61P9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 25/00, 29/00, 43/00, C07D217/26, 401/04, 401/12, 405/04, 405/06, 405/14, 409/04, 409/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 424929 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 02 May, 1991 (02.05.91), Full text & JP 3-279362 A & US 5189043 A & CA 2028538 A	1-10, 19, 21-25, 27
X	JP 4-266874 A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 22 September, 1992 (22.09.92), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0024]; examples 1 to 13 (Family: none)	1-10, 13, 14, 21-24, 27
X	US 4283539 A (Pfizer Inc.), 11 August, 1981 (11.08.81), Full text; particularly, Claims; example 7 & JP 56-92871 A & EP 30861 A2	1-9, 19, 21-24, 27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing

date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 March, 2004 (09.03.04)

Date of mailing of the international search report
23 March, 2004 (23.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16159

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6200976 B1 (Boehringer Ingelheim Pharma. KG.), 13 May, 2001 (13.05.01), Full text; particularly, Claims; example 2 & JP 2002-512234 A & WO 99/54313 A1 & EP 1071669 A1 & DE 19816983 A & AU 9940303 A & MX 2000009247 A	1-9,15, 21-25,27
X	JP 54-95580 A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 28 July, 1979 (28.07.79), Full text (Family: none)	1,2,8,9, 21-25,27
X	HEANEY, Harry et al., The Bis(homoallylic) Stabili- sation of an Acyliminium Ion and Reactions with Nucleophiles, Tetrahedron Letters, 1998, Vol.39, pages 3341 to 3344	2-10,19,21
X	DANNHARDT, Gerd et al., Untersuchungen zur Benzy- lierung von Tetrahydroisochinolininen mit Benzal- dehyd bzw., substituierten Benzaldehyden (Rugheimer-Burrows-Reaktion), Arch.Pharm. (Weinheim), 1992, Vol.325, pages 671 to 677	2-9,11,21
X	HEANEY, Harry et al., A Concise Route to Tetra- hydrophenanthridinones and Functionalised Iso- quinolones, Synlett, 1996, pages 820 to 822	2-9,19,21
X	SCHNUR, Rodney C. et al., 1, 2, 3, 4-TETRASUB- STITUTED ISOQUINOLINE ACETIC ACIDS, Tetrahedron Letters, 1981, Vol.22, No.30, pages 2843 to 2846	2-9,19,21
X	DE 19729061 A (Agfa-Gevaert AG.), 14 January, 1999 (14.01.99), Full text; particularly, Verb. 45 (Family: none)	2-9,19,21
X	GOFF, Dane A. et al., Solid-Phase Synthesis of Highly Substituted Peptoid 1(2H)-Isoquinolinones, J.Org.Chem., 1995 Vol.60, pages 5748 to 5749	2-9,21
X	IIDA, Hideo et al., A NEW SYNTHESIS OF PHENANTH- RIDINE DERIVATIVES, Heterocycles, 1983, Vol.20, No.2, pages 227 to 230	2-9,21
X	MISSOUM, Assia et al., PHOTOCHEMICAL SYNTHESIS OF SPIROCYCLOHEXYLISOQUINOLINES, ANALOGS OF (±)-GALAN- THAMINE AND (±)-LYCORAMINE, Synthetic Communi- cations, 1997, Vol.27, No.3, pages 453 to 466	2-9,21
X	WO 96/40202 A1 (CHIRON CORP.), 19 December, 1996 (19.12.96), Full text; particularly, table IX, Fig. 2 & JP 11-507049 A & EP 789577 A1 & US 5877278 A & AU 9662534 A	2-9,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16159

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CLOSE, Majory et al., The Reactions of ω -Hydroxy lactams obtained from the Photocyclization of Dicarboximide Mannich Bases: a Route to Substituted Imidazoles, Journal of Chemical Research Synopses, 1997, page 115	2-7,13,19,21
X	COYLE, J.D. et al., Synthesis of a 4-Hydroxyisoquinolin-1-one and a Related Dibenzo[a, g] quinoxalin-8-one, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1980, Vol.17, No.5, pages 1131 to 1132	2-7,13,19,21
X	IIDA, Hideo et al., STUDIES OF THE SYNTHESIS OF 13-METHYLETRAHYDROPROTOBERBIRINE DERIVATITE, Heterocycles, 1978, Vol.9, No.6, pages 727 to 730	2-6,8,9,19,21
X	HEANEY, Harry et al., N-Acyliminium ion cyclization versus rearrangement. The synthesis of 13, 13-dimethylberberines and 3, 4-dimethylisoquinolin-1-ones, Tetrahedron Letters, 2000, Vol.41, pages 1993 to 1996	2-6,8,9,19,21
X	WO 02/062764 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 15 August, 2002 (15.08.02), Full text; particularly, examples 32, 47, 146, 149 & JP 2003-238566 A & EP 1355886 A1 & NO 2003003385 A & KR 2003074774 A	2-5,7,13,14,17-19,21
X	NEMAZANYI, A.G. et al., Synthesis of 3-amino-4-heteroaryl-1(2H)-isoquinolones based on condensed isoquinolones with a bridgehead nitrogen atom, Khimiya Geterotsiklicheskikh Sodinienii, 1992, No.1, pages 86 to 88	2,6,7,11,12,19,21
X	SU 1728242 A1 (KIEV STATE UNIVERSITY), 23 April, 1992 (23.04.92), Full text (Family: none)	2,6,7,11,12,19,21
X	SU 1659413 A1 (KIEV STATE UNIVERSITY), 30 June, 1991 (30.06.91), Full text (Family: none)	2,6,7,11,12,19,21
X	PILIPENKO, L.A. et al., Imidazolyliisoquinolines as new highly sensitive and selective reagents for copper, Zhurnal Analiticheskoi Khimii, 1991, Vol.46, No.3, pages 513 to 518	2,6,7,11,12,19,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16159

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/47580 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC.), 17 August, 2000 (17.08.00), Full text; particularly, description 5 & JP 2002-536447 A & EP 1144409 A2 & US 6596730 B1 & AU 200029106 A	2, 7-9, 21
A	WO 00/00491 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 06 January, 2000 (06.01.00), Full text & EP 1091960 A1 & AU 9948307 A	1-25, 27
P, X	WO 03/068750 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 August, 2003 (21.08.03), Full text; particularly, regerential examples 8, 9, 11 to 14	2-7, 13, 17, 18, 21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16159

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 26 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16159

<Concerning the subject of search>

What structures the wording "prodrugs" in claim 21 includes is unclear even in the light of the disclosure of the description. Thus, the wording makes the scope of the compounds of the invention unclear.

In this international search report, therefore, prior art search has been made on the basis of compounds specifically disclosed in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D217/24, A61K31/472, 31/4725, 31/5377, A61P9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 25/00, 29/00, 43/00, C07D217/26, 401/04, 401/12, 405/04, 405/06, 405/14, 409/04, 409/14		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D217/24, A61K31/472, 31/4725, 31/5377, A61P9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 25/00, 29/00, 43/00, C07D217/26, 401/04, 401/12, 405/04, 405/06, 405/14, 409/04, 409/14		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 424929 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1991. 05. 02, 全文 & JP 3-279362 A & US 5189043 A & CA 2028538 A	1-10, 19, 21-25, 27
X	JP 4-266874 A (日清製粉株式会社) 1992. 09. 22, 全文、特に、特許請求の範囲、【0024】段落、実施例1-13 (ファミリーなし)	1-10, 13, 14, 21-24, 27
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09. 03. 2004	国際調査報告の発送日 23. 3. 2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 新 留 素 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 2939

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 4283539 A (Pfizer Inc.) 1981.08.11, 全文、特に、Claims, EXAMPLE 7 & JP 56-92871 A & EP 30861 A2	1-9, 19, 21-24, 27
X	US 6200976 B1 (Boehringer Ingelheim Pharma KG) 2001.05.13, 全文、特に、Claims, EXAMPLE 2 & JP 2002-512234 A & WO 99/54313 A1 & EP 1071669 A1 & DE 19816983 A & AU 9940303 A & MX 2000009247 A	1-9, 15, 21-25, 27
X	JP 54-95580 A (三井東圧化学株式会社) 1979.07.28, 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 8, 9, 21-25, 27
X	HEANEY, Harry et al., The Bis(homoallylic) Stabilisation of an Acyliminium Ion and Reactions with Nucleophiles, Tetrahedron Letters, 1998, Vol. 39, pp. 3341-3344	2-10, 19, 21
X	DANNHARDT, Gerd et al., Untersuchungen zur Benzylierung von Tetrahydroisochinolininen mit Benzaldehyd bzw. substituierten Benzaldehyden (Rugheimer-Burrows-Reaktion), Arch. Pharm. (Weinheim), 1992, Vol. 325, pp. 671-677	2-9, 11, 21
X	HEANEY, Harry et al., A Concise Route to Tetrahydro- phenanthridinones and Functionalised Isoquinolones, Synlett, 1996, pp. 820-822	2-9, 19, 21
X	SCHNUR, Rodney C. et al., 1,2,3,4-TETRASUBSTITUTED ISOQUINOLINE ACETIC ACIDS, Tetrahedron Letters, 1981, Vol. 22, No. 30, pp. 2843-2846	2-9, 19, 21
X	DE 19729061 A (Agfa-Gevaert AG), 1999.01.14, 全文、特に、Verb. 45 (ファミリーなし)	2-9, 19, 21
X	GOFF, Dane A. et al., Solid-Phase Synthesis of Highly Substituted Peptoid 1(2H)-Isoquinolinones, J. Org. Chem., 1995, Vol. 60, pp. 5748-5749	2-9, 21
X	IIDA, Hideo et al., A NEW SYNTHESIS OF PHENANTHRIDINE DERIVATIVES, Heterocycles, 1983, Vol. 20, No. 2, pp. 227-230	2-9, 21
X	MISSOUM, Assia et al., PHOTOCHEMICAL SYNTHESIS OF SPIROCYCLOHEXYLISOQUINOLINES, ANALOGS OF (±)-GALANTHAMINE AND (±)-LYCORAMINE, Synthetic Communications, 1997, Vol. 27, No. 3, pp. 453-466	2-9, 21

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/40202 A1 (CHIRON CORPORATION) 1996. 12. 19, 全文、特に、Table IX、Fig. 2 & JP 11-507049 A & EP 789577 A1 & US 5877278 A & AU 9662534 A	2-9, 21
X	CLOSE, Marjory et al., The Reactions of ω -Hydroxylactams obtained from the Photocyclization of Dicarboximide Mannich Bases: a Route to Substituted Imidazoles, Journal of Chemical Research Synopses, 1997, p. 115	2-7, 13, 19, 21
X	COYLE, J. D. et al., Synthesis of a 4-Hydroxyisoquinolin-1- one and a Related Dibenzo[a,g]quinolizin-8-one, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1980, Vol. 17, No. 5, pp. 1131-1132	2-7, 13, 19, 21
X	IIDA, Hideo et al., STUDIES ON THE SYNTHESIS OF 13- METHYLTETRAHYDROPROTOBERBERINE DERIVATIVE, Heterocycles, 1978, Vol. 9, No. 6, pp. 727-730	2-6, 8, 9, 19, 21
X	HEANEY, Harry et al., N-Acyliminium ion cyclization versus rearrangement. The synthesis of 13,13-dimethylberberines and 3,4-dimethylisoquinolin-1-ones, Tetrahedron Letters, 2000, Vol. 41, pp. 1993-1996	2-6, 8, 9, 19, 21
X	WO 02/062764 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2002. 08. 15, 全文、特に、Example 32, 47, 146, 149 & JP 2003-238566 A & EP 1355886 A1 & NO 2003003385 A & KR 2003074774 A	2-5, 7, 13, 14, 17-19, 21
X	NEMAZANYI, A. G. et al., Synthesis of 3-amino-4-heteroaryl- 1(2H)-isoquinolones based on condensed isoquinolones with a bridgehead nitrogen atom, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1992, No. 1, pp. 86-88	2, 6, 7, 11, 12, 19, 21
X	SU 1728242 A1 (KIEV STATE UNIVERSITY) 1992. 04. 23, 全文 (ファミリーなし)	2, 6, 7, 11, 12, 19, 21
X	SU 1659413 A1 (KIEV STATE UNIVERSITY) 1991. 06. 30, 全文 (ファミリーなし)	2, 6, 7, 11, 12, 19, 21
X	PILIPENKO, L. A. et al., Imidazolyliisoquinolines as new highly sensitive and selective reagents for copper, Zhurnal Analiticheskoi Khimii, 1991, Vol. 46, No. 3, pp. 513-518	2, 6, 7, 11, 12, 19, 21

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/47580 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 2000.08.17, 全文、特に、Description 5 & JP 2002-536447 A & EP 1144409 A2 & US 6596730 B1 & AU 200029106 A	2, 7-9, 21
A	WO 00/00491 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 2000.01.06, 全文 & EP 1091960 A1 & AU 9948307 A	1-25, 27
PX	WO 03/068750 A1 (武田薬品工業株式会社) 2003.08.21, 全文、特に、参考例8, 9, 11-14	2-7, 13, 17, 18, 21

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 26 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲21に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、如何なる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物の範囲を不明確にするものである。

よって、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

THIS PAGE BLANK (USPTO)